

Bruk av placebo som komparator i klinisk utprøving av legemidler

Erik Hviding



Masteroppgave i kristendomsstudier

Det teologiske fakultet

Universitetet i Oslo

Veileder: professor Knut W. Ruyter

Høsten 2006

PROLOG

Daniel 1, 8-16

8 Daniel satte seg fore at han ikke ville gjøre seg uren med maten og vinen fra kongens bord. Han bad den øverste hoffmannen om å få slippe å gjøre seg uren. [9](#) Gud gjorde det så at den øverste hoffmannen fikk velvilje og godhet for Daniel. 10 Men han sa til Daniel: «Jeg er redd for at min herre kongen, som har bestemt hva dere skal spise og drikke, skal synes at dere ikke ser så friske ut som de andre guttene på deres alder, og at kongen for deres skyld skal trekke meg til ansvar.» 11 Daniel sa da til oppsynsmannen som den øverste hoffmannen hadde satt over Daniel, Hananja, Misjael og Asarja: [12](#) «Prøv dine tjenere i ti dager! Gi oss grønnsaker å spise og vann å drikke! 13 Så kan du legge merke til hvordan vi ser ut, både vi og de guttene som spiser av maten fra kongens bord. Gjør så med dine tjenere etter det du da får se!» 14 Han gjorde som de ønsket, og prøvde dem i ti dager. 15 Da de ti dagene var gått, viste det seg at de så bedre ut og var i bedre hold enn de guttene som hadde spist av maten fra kongens bord. 16 Da lot oppsynsmannen dem slippe den fine maten og vinen og gav dem grønnsaker.

(Trolig den eldste allment kjente beskrivelsen av et klinisk forsøk i vår kulturkrets, se s. 22)

INNHALDSFORTEGNELSE

1. FORKORTELSER	5
2. SAMMENDRAG	6
3. INNLEDNING	8
3.1 Placebo - moderne medisinsk definisjon	8
3.2 Placebo – tidlig anvendelse av ordet	8
3.3 Bruk av placebo	10
4. ETISKE RETNINGSLINJER	16
4.1 De første forskningsetiske retningslinjene	16
4.2 Helsinkideklarasjonen	17
4.3 Forskningsetiske komiteer	19
4.4 Revisjonen av Helsinkideklarasjonen i 2000	19
5. BRUK AV KONTROLLGRUPPER	22
5.1 Historisk bruk av kontrollgrupper	22
5.2 Kriterier for bruk av placebo-kontrollerte studier	23
5.3 Placebo kontroll ortodoksi vs. aktiv kontroll ortodoksi	25
6. ETISKE VURDERINGER VED BRUK AV PLACEBO	29
6.1 Nytte risiko vurdering	29
6.2 Hva er viktig for pasienten?	31
6.3 Ikke unndra fra behandling	32
6.4 Utnytting av pasienter i forskning	32
6.5 Vitenskapelig kvalitet	33
6.6 Regulatoriske krav	34
7. ULIKE TYPER STUDIEDESIGN MED PLACEBO SOM KOMPARATOR	35
7.1 Tre-armede studier	35
7.2 Add-on studier	36
7.3 Early escape studier	36
7.4 Factorial design	36
7.5 Cross-over	37
8. SØKNADER TIL FORSKNINGSETISKE KOMITEER	38
8.1 Klassifisering av søknader	38
8.2 Katalogisering av søknader til REK Øst og REK Sør i 2005	40
8.3 REK etisk vurdering av forskningsprosjekt	42
8.3.1 REK 1.2005.0491, osteoporose	44
8.3.2 REK 1.2005.0723, lokalbedøvelse	47
8.3.3. REK 1.2005.0791, slitasjegikt	48
8.3.4 REK 1.2005.1086, prostataforstørrelse	50
8.3.5 REK 1.2005.1540, blødende magesår	52
8.3.6 REK 2.2005.0051, smertelindring nevralti	55
8.3.7 REK 2.2005.0127/1166, aggresjon ved demens	57
8.3.8 REK 2.2005.0507, familiær hyperkolesterolemi	59
8.3.9 REK 2.2005.0543, type 2 diabetes	60
8.3.10 REK 2.2005.2215, leddgikt	62
8.3.11 REK 1.2005.0640, dobbel dummy studieopplegg	64
8.4 Oppsummering av de vurderte studiene	66

9. FORSLAG TIL FORBEDRINGER.....	68
9.1 Oppdragsgiver	68
9.2 Prosjektleders ansvar.....	69
9.3 Behandling i REK	70
9.4 Behandling av regulatoriske myndigheter.....	72
10. INTERESSEKONFLIKTER.....	74
VEDLEGG 1, Helsinkideklarasjonen	75
VEDLEGG 2, Mandat REK.....	79
VEDLEGG 3, Innsyn	83
VEDLEGG 4, Katalogisering	85

1. FORKORTELSER

ACR American College of Rheumatology

APSD Adferdsmessige og Psykiatriske Symptomer ved Demens,

BMD Bone Mineral Density/benmineraltetthet

BMJ British Medical Journal

BPH Benign prostata hypertrofi

CIOMS The Council for International Organisations of Medical Science

COX 2 Cyclooxygenase 2

CPMP Committee for Proprietary Medicinal Product

DMARD Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs

DSMB Data and Safety Monitoring Board

EEG Elektroencefalogram

EMA European Medicines Agency

FDA Food and Drug Administration

ICH International Conference on Harmonisation

IND Investigational New Drug

I-PSS International Prostate Symptom Score

IRB Institutional Review Board

JAMA Journal of the American Medical Association

LDL-kolesterol Low Density Lipoprotein-kolesterol

MT markedsføringstillatelse

NEJM The New England Journal of Medicine

NEM Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin

NSAID Non Steroidal Anti Inflammatory Drug

OBAD, se: APSD agitasjon og aggresjon ved demens

REK Regionale komiteer for medisinsk forskningsetikk

RELIS Regionale legemiddelinformasjonsentra

SBU Statens beredning för medicinsk utvärdering

TNF-alfa hemmere Tumor Nekrose Faktor-alfa hemmere (ny gruppe biologiske legemidler)

T-skår Bentetthetsverdi som benytte i WHO definisjonen av osteoporose

UNESCO The United Nations Educational, Scientific and Cultural Organisation

WHO World Health Organisation

WMA World Medical Association

2. SAMMENDRAG

Bakgrunn: Ved utprøving av legemidler på pasienter er det viktig å sammenligne det nye legemiddelet med den beste tilgjengelige behandlingen. Dette er ofte et mye brukt legemiddel som er akseptert som den etablerte behandlingen for sykdommen og kalles i utprøvinger en aktiv komparator. Det er fortsatt sykdommer hvor det ikke finnes en akseptert beste behandling eller at dokumentasjon for bruk av den etablerte behandlingen er mangelfull. I slike situasjoner kan bruk av placebo, også kalt narremedisin, være et alternativ som komparator for å forurdere effekten av det nye legemiddelet. Dette kan skape etisk vanskelige problemstillinger som å unndra pasienter fra behandling, utnytting av pasienter, nytte-risiko vurderinger og vitenskapelig kvalitet. Det finnes flere retningslinjer for hvordan placebo kan brukes, bl.a. Helsinkideklarasjonen, og det er i litteraturen beskrevet flere studie-design som kan brukes i slike situasjoner.

Problemstilling: Hensikten med oppgaven er å foreta en etisk vurdering av ulike måter å bruke placebo som komparator i klinisk utprøving av legemidler. Utgangspunktet er legemiddelutprøvinger vurdert av Regional etisk komité (REK) Sør og Øst i 2005 hvor placebo er brukt som komparator.

Metode: I materialet fra 2005 ble det totalt funnet 78 utprøvinger hvor placebo var omtalt. Disse er katalogisert og 10 studier er valgt for en grundigere vurdering. Utvalget er for lite til å generalisere noe om funnene til å si hvor stor andelen er av gode eller dårlige studier. Det er tilstrebet å gjøre et mest mulig representativt utvalg. Dette inkluderer studier på barn, unge, eldre, studier av lang og kort varighet, samt tiltak gjort for å redusere bruk av placebo. Det etiske vurderingsgrunnlaget er primært Helsinkideklarasjonen støttet av veiledningen som REK gir. Det er lagt vekt på å fremheve gode eksempler og vise forbedringspotensialet i andre.

Resultater: Det er i materialet som inngår i oppgaven funnet 6 eksempler på god bruk av placebo som komparator. Dette inkluderer tre-armet design, add-on design, factorial design og cross-over design.

Det er også funnet flere eksempler på uakseptabel bruk av placebo som komparator. To av studiene kan beskrives som markedsføringsstudier hvor det ifølge REK ikke skal brukes placebo som eneste komparator. I den ene av markedsføringsstudiene har søker i tillegg forledet REK til å godkjenne studien på feil grunnlag og studien bør gjennomgå en fornyet vurdering. En to-årsstudie med placebo som komparator har ikke forankret begrunnelsen tilfredsstillende. Et tre-armet studiedesign foreslås som alternativ metode for alle disse tre studiene.

En studie har dårlig kvalitet på søknaden, men har et cross-over studiedesign som kan brukes i tidlige faser av kliniske utprøvinger. Med enkle grep kunne søknaden ha blitt forbedret.

En klinisk utprøving hvor dobbel-dummy teknikk brukes er kommentert spesielt. Placebo er her ikke brukt som komparator, men brukt som hjelpemiddel for å opprettholde blindingen.

Konklusjon: Det fremmes forslag til forbedringer i søknads-prosessen hos prosjektleder, oppdragsgiver, søknadsbehandling i REK og regulatoriske myndigheter. Forslagene omfatter bl.a. mindre justeringer av REKs rutiner og bedre etterlevelse av rutinene.

3. INNLEDNING

3.1 *Placebo - moderne medisinsk definisjon*

Det finnes flere definisjoner av placebo. Den rådende medisinske placebodefinitjon er formulert av Shapiro i 1964 og den har blitt revidert flere ganger.¹ Siste revisjon fra Shapiro på placebo lyder ”enhver form for terapi som bevisst eller ubevisst ordineres av en lege eller lekmann for behandling av symptom eller sykdommer, men som savner spesifikk effekt på de symptom eller den sykdommen som behandles. Placeboeffekten defineres som den ikke spesifikke, psykologiske eller psyko-fysiologiske terapeutiske effekt som er forårsaket av placebo eller den spontane forbedring som kan tilskrives placebo” (min oversettelse fra engelsk).² Tjomsland beskriver effekten som den kliniske bedring som kan observeres med tabletter uten virkestoff.³ Lærum beskriver det som den forventningseffekt som inntreffer når pasienten har tro på at noe skal virke.⁴

3.2 *Placebo – tidlig anvendelse av ordet*

Bruk av ordet placebo har lange religiøse tradisjoner og er brukt i liturgiske tekster. For å illustrere historisk utvikling og bruk er det hentet stoff fra flere ulike bibeloversettelser, liturgiske skrifter og ulike oppslagsverk.

Vesperdelen av tidebønn for de avdøde (Officium Pro Defunctis, Office of the Dead⁵) åpner med ”Placebo Domino” (*Jeg vil behage Herren*) fulgt av Ps. 114 i Psalmi iuxta LXX.⁶ Vers 9 lyder: ”Placebo Domino in regione vivorum” (*Jeg vil behage Herren i de levendes land*) og dette brukes som antifon. Placebo er 1. person, singularis, futurum simplex av ”placere”⁷ (behage). Futurum-formen er rettet mot fremtiden. Tidebønn for de avdøde var opprinnelig sammensatt for å tilfredsstille private bønner for de avdøde og hadde initielt ingen offisiell

¹ Boström H. Placebo och placeboeffekter. I: Boström H, Dahlgren H. red. Placebo. Stockholm: Liber i samarbeide med SBU, 2000: 15

² Shapiro AK, Shapiro E. The Placebo: Is It Much Ado about Nothing? I: Harrington A. red. The Placebo effect. Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts / London, England, 1997: 12

³ Tjomsland O, Ekeberg Ø, Saatvedt K. Placeboeffekt ved kirurgisk og prosedyrerelatert klinisk forskning. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 2290-3

⁴ Hem E. Placebo – vårt viktigste medikament? Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 2109

⁵ Book of Hours <http://www.medievalist.net/hourstxt/deadves.htm> hentet 04OKT2006

⁶ Biblia Sacra, Iuxta Vulgata Versionem. Deutsche Bibelgesellschaft, 1969/1994

⁷ Personlig meddelelse 07SEP2006 cand. philol. Dag Sverre Henriksen

karakter. Fra 1100-1300 århundre ble den primært brukt av religiøse ordener mens den i dag brukes ved Allehelgensdag.⁸

I Frankrike var det skikk å dele ut almisser umiddelbart etter seremonien med tidebønn for de avdøde. Konsekvensen var at fjerne slektninger og andre som ikke var i slekt med avdøde (kalt parasitter) kom til seremonien for å simulere sorg og håpe på et måltid og noe å drikke. Dette ble så vanlig at simulatorene til slutt ble betraktet som personifikasjonen på alt ubrukkelig. Simulatorenes første handling var å synge antifonen ”placebo Domino in regione vivorum”. De ble kollektivt kalt for ”placebo sangere”. Geoffrey Chaucer omtalte placebo-sangere på en heller nedlatende måte i *The Parson's Tale* i *The Canterbury Tales*: ”Flatterers are the Devil's chaplains, always singing Placebo”. Den første engelske betydningen av placebo er simulator og peker på alt som etterligner andre ting.⁹

Organiseringen av Salmene er forskjellig i de hebraiske tekstene og de greske Septuaginta tekstene. Salme 114 og 115 i gresk versjon er salme 116 i hebraisk versjon.¹⁰ Verset er derfor å finne i vår norske Bibel i salme 116,9. I Bibelen er oversettelsen ”*Jeg får vandre for Herrens åsyn i de levendes land*”.¹¹ I denne oversettelsen er ”behage” uteblitt, likeledes er ”behage” ikke å finne i originalteksten på hebraisk:

אֶתְהִלֶּךָ, לְפָנַי יְהוָה -- בְּאֶרְצוֹת, הַחַיִּים. 12

the-living-ones / in-lands-of / Yahweh / before / I-shall-go 13

Ordet behage, εὐαρεστησω, finnes derimot igjen i Septuaginta, Ps. 114,9:

εὐαρεστησω ἐναντίον κυρίου ἐν χώρᾳ ζώντων ¹⁴

I shall be well pleasing before the Lord in the land of the living ¹⁵

⁸ Catholic Encyclopedia <http://www.newadvent.org/cathen/11220a.htm> hentet 04OKT2006

⁹ Wikipedia, placebo (origin of technical term)

http://en.wikipedia.org/wiki/Placebo_%28origin_of_technical_term%29 hentet 04OKT2006

¹⁰ Wikipedia, Salmene <http://en.wikipedia.org/wiki/Psalms> hentet 03OKT2006

¹¹ Bibelen (1978 utgaven) <http://www.bibelen.no/> hentet 24FEB2006

¹² A Hebrew-English Bible according to the Masoretic text <http://www.mechon-mamre.org/p/pt/pt0.htm> hentet 24FEB2006

¹³ Scripture4all <http://www.scripture4all.org/OnlineInterlinear/OTpdf/psal116.pdf> hentet 28JUL2006

¹⁴ Septuaginta <http://septuagint.org/LXX/Psalms/Psalms114.html> hentet 02OKT2006

¹⁵ The Septuagint version of the Old Testament with an English translation. Samuel Bagster and Sons Limited, London, Harper and Brothers, New York, 1970: 769

Septuaginta ble oversatt fra hebraisk til gresk mellom det 3. og 1. århundre f. Kr. i Alexandria, mens Vulgata er fra tidlig 5. århundre. Begge finnes i flere versjoner. Hieronymus (347-420) valgte i stor utstrekning å bruke de hebraiske tekstene ved oversettelsen til latin. Han ble kritisert for dette, bl.a. av Augustin, da det var kirkelig tradisjon å benytte Septuaginta ved oversettelse av det Gamle Testamentet til latin.¹⁶

Ifølge Johannisson ble placebo-verset i middelalderen brukt i den vesper som ble holdt for de nylig avdøde. Bokstavelig betyr det ”jeg skal gjøre godt” eller ”jeg skal behage”. Placebo sto for en handling som skulle minske den sykes lidelser på samme måte som en hymne skulle underlette den dødes passasje inn til himmelriket. Gjennom praksisen med å synge placebo mot betaling fikk placebobegrepet et innhold av tomt smiger. Begrepet kan spores et stykke inn på 1800-tallet og forsvinner deretter helt. I forbindelse med inntoget til den vitenskapelige medisinen blir fokus nå organer, celler og mikrostrukturer og ikke kroppen som sosialt eller kulturelt system.¹⁷

I 1785 ble placebo definert som “a common-place method or medicine” (kan oversettes som en vanlig metode eller medisin) i George Motherby’s New Medical Dictionary. Mer moderne bruk av ordet kommer i 1811 i Hooper’s Medical Dictionary: ”any medicine adapted more to please than benefit the patient” (enhver medisin tilpasset mer for å behage enn til gagn for pasienten).¹⁸

På tross av remediet endrer seg fra bønner til narremedisin beholder begrepet i praksis den samme betydning: behage. Placeboeffekten kan sees som en følge av behaget. Det skal ikke virke medisinsk, men det gjør det, og begrepet videreføres i medisinen. Den simulerer effekten av medisiner. Det som behager, det virker, selv om virkemiddelet er skiftet ut.

3.3 *Bruk av placebo*

Før den andre verdenskrig rådet en paternalistisk etikk og informert samtykke var ikke vanlig. Mange leger var komfortable med å bruke sukkerpiller rutinemessig til pasientene sine. Selv fremtredende kapasiteter brukte placebo som virkemiddel, både i form av sukkerpiller,

¹⁶ Wikipedia, Hieronymus <http://en.wikipedia.org/wiki/Jerome> hentet 02OKT2006

¹⁷ Johannisson K. Placeboeffekten – et historisk-kulturelt perspektiv. I: Boström H, Dahlgren H. red. Placebo. Stockholm: Liber i samarbeide med SBU, 2000: 91

¹⁸ Aronsen J. Please please me. BMJ 1999; 318: 716

brødpiller og subkutane (under huden) injeksjoner av vann.¹⁹ De individuelle variasjonene legene imellom var store, men noen brukte nok mer placebo-remedier enn annen medisin som var tilgjengelig. Tanken bak var at bruken ikke hadde andre konsekvenser enn at pasienter som klaget sin nød fikk fred i sinnet. Ordbokdefinisjonen fra 1811 beskriver dette elegant som ”mer for å behage enn til gagn for pasienten”. Helt til 1950-tallet var dette hoveddefinisjonen i medisinske ordbøker.

Ifølge Kaptchuk gikk bruken av placebo gjennom en dramatisk forandring i årene etter den andre verdenskrig.²⁰ Inntil 1945 var det et ”moralsk” nyttig, men harmløst behandlingsvirkemiddel. I de 10 årene det tok å etablere dobbelt-blinde randomiserte kontrollerte utprøvinger fra 1945 til 1955 var placebo på mange måter et begrep fylt med kraftige terapeutiske effekter som kunne etterligne potente legemidler og det ble i større grad satt spørsmålstegn ved den kliniske bruken. Det ble etablert en praksis hvor nye legemidler måtte vise at de var bedre enn ”narremedisin”, mens den tidligere praksis kun var bygget på legens kliniske erfaringer fra enkelttilfeller. Bruken av placebo som narremedisin gikk nå over til bruk av placebo som komparator i kliniske utprøvinger. Denne utviklingen innen kliniske utprøvinger har betydd usedvanlig mye i medisinsk forskning.

Inntil oppdagelsen av antibiotika på 1930-tallet og vaksiner på 1940-tallet fantes det kun begrensede muligheter for effektiv terapi av sykdommer. Det mest brukte var patent-medisin, ofte med narkotiske stoffer eller alkohol, og å håpe på det beste. Tidligere testet man nye terapier på et fåtall pasienter med de rette symptomer og baserte konklusjonen på egen klinisk erfaring. Utfallet kunne her bli sammenlignet med pasienter som hadde fått en annen behandling eller ingen behandling ved en tidligere anledning.²¹ Ekstremtilfellet er trolig Galens konklusjon når han studerte effekten av et planteekstrakt på diverse lidelser 250 år f.Kr.: ”Noen av pasientene som fikk ekstraktet ble kurert, mens andre døde, det er således åpenbart at ekstraktet kun svikter i uhelbredelige tilfeller”.²²

¹⁹ Kaptchuk TJ. Powerful placebo: the dark side of the randomised controlled trial. *Lancet* 1998; 35: 1722-1725

²⁰ Ibid

²¹ Rusnak E. Can science and ethics coexist in placebo-controlled clinical trials? I: Research Practitioner. The Center for Clinical Research Practice 2 (2), 2001; 45-54

²² Garrison FH. History of medicine. 4. utg. Philadelphia: Saunders, 1929; referert i Tjomsland O, Ekeberg Ø, Saatvedt K. Placeboeffekt ved kirurgisk og prosedyrerelatert klinisk forskning. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 2290-3

Etter første verdenskrig økte antallet utprøvinger hvor man hadde kontrollgrupper. I Bradford Hills tuberkulose-studie fra 1947 ble streptomycin og senge-hvile sammenlignet med senge-hvile i en klinisk utprøving hvor man også brukte randomisering. Man lot slumpen avgjøre hvem som fikk behandling med streptomycin i tillegg til senge-hvile og hvem som fikk behandling med bare senge-hvile (som var datidens standard behandling). Av de 52 pasientene som fikk streptomycin var 7 % døde etter 6 måneder og av de 55 pasientene som fikk senge-hvile var 27 % døde etter samme tidsperiode. Her viste man at man kunne få objektive mål og systematikk inn i klinisk forskning. Dette ble starten for kontrollerte kliniske utprøvinger med randomisering, kontrollgrupper med blinding for å unngå subjektive antakelser og mer og mer profesjonell bruk av statistiske metoder.²³ Bradford Hill innrømmet mange år senere at han var engstelig for at randomisering kunne bli et for komplisert konsept og kunne virke skremmende på legene.²⁴ Denne utprøvingen er en milepæl i medisinsk forskning og et gjennombrudd for bruk av randomisering.

Bradford Hill var som statistiker mer opptatt av resultater basert på pasientgrupper enn på resultater basert på noen få enkeltindivider, mens legens fokus er på den enkelte pasient. Legen vil normalt treffe sine valg på bakgrunn av noen få pasienter han har sett, men siden hver enkelt pasient er unik kan det bli meget store variasjoner og man kan trekke feil konklusjoner om man ikke går systematisk til verks. Bradford Hill ville ha avvist mange originale og fundamentale observasjoner i medisinen pga det lave antallet som ligger til grunn for ”beviset”.²⁵

Henry Beecher presenterte i 1955: ”The powerful placebo”.²⁶ Beecher påpekte at placebo hadde vært brukt av kloke leger og kvakksalvere i århundrer, men at det først nylig hadde kommet en erkjennelse av viktigheten av å undersøke de kliniske omstendighetene omkring dette. Beecher viste flere grunner for å bruke placebo: et psykologisk instrument for å behandle mental sykdom, som en ressurs for den hardt pressede legen i behandling av nevrotiske pasienter, å skille den sanne farmakologiske effekt fra den suggererende effekt i eksperimentelt arbeid, for å eliminere problemer med bias for pasient og den som observerer samt et virkemiddel for å studere hvordan ulike legemidler virker. Han hevdet at virkemåten

²³ Rusnak E. Can science and ethics coexist. Op. cit.

²⁴ Yoshioka A. Use of randomisation in the Medical Research Council's clinical trial of streptomycin in pulmonary tuberculosis in the 1940s. BMJ 1998; 317: 1220-1223

²⁵ Hill AB. The Clinical Trial. The New England Journal of Medicine 1952; 247 (4): 113-119

²⁶ Beecher HK. The Powerful Placebo. JAMA 1955; 159 (17): 1602-1606

ikke bare var begrenset til psykologisk respons, men også til fysiologiske forandringer. Placeboeffekten var en enkel og stabil kraft som oppførte seg på en konsistent måte. Mange ”effektive” legemidler var bare litt bedre enn placebo. Beecher anvendte meta-analyser på 15 kliniske utprøvinger og han viste at $35,2 \pm 2,2$ % opplevde terapeutiske forbedringer.

Dette var ikke ment å være et mål for nøyaktig størrelsesangivelse på forbedring, men det er slik de fleste har tolket det. Beechers arbeider har blitt kritisert, bl.a. fordi han ikke nevnte noe om mulige forklaringer på den kraftfulle placeboeffekten.²⁷ Dette inkluderer det naturlige sykdomsforløpet hvor mange symptomer fluktuerte over tid eller går over av seg selv uten behandling. Pasienter går gjerne til legen når de er på sitt sykeste og det er ofte bare en kort stund pasienten er virkelig dårlig. Viktigst er trolig at en ubehandlet gruppe ikke kan kontrollere for den bias (skjevhet) som foreligger når lege og pasient vet hvem som får behandling og hvem som ikke får behandling. For å kontrollere for bias må studien være blindet. Beecher unnlot også å inkludere pasienter som ble verre av placebo i sine beregninger, selv om dette var rapportert i den kliniske utprøvingen som inngikk i meta-analysen.

Det er viktig å være oppmerksom på at placebo ikke er helt det samme som ingen behandling. Når placebo brukes, blir pasienten forledet til å tro at terapi blir gitt. Når pasienten ikke får behandling, er det ikke lureri bak og vanligvis heller ingen blinding.

Det er vanskelig å fastslå hvor lenge placeboeffekten kan vare, men flere faktorer influerer på effekten som for eksempel pasientens sykdom, sosio-kulturelle forhold, relasjonen mellom behandler og pasient og type behandling som er gitt. En god relasjon mellom behandler og pasient gir ikke uventet bedre utfall enn en dårlig relasjon. Martin Ingvars anekdote i SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering) placeboutredning om pasienten som skulle få tatt sitt EEG (elektroencefalogram) illustrerer flere av disse faktorene.²⁸ Etter at EEG var tatt reiste pasienten seg opp og fortalte legen at når hans EEG nå var tatt, så var det godt å ha blitt kvitt det. Han følte seg allerede mye bedre. Type behandling gitt vil også gi ulik placeboeffekt. Injeksjoner av saltvann for smerter vil ha større effekt enn placebotabletter.²⁹

²⁷ Kaptchuk TJ. Powerful placebo: the dark side. Op.cit.

²⁸ Ingvar M. Hjärnans förväntan inför behandling. I: Boström H, Dahlgren H. red. Placebo. Stockholm: Liber i samarbete med SBU, 2000: 73

²⁹ Hägg E. Placebo inom medicinen i Boström H, Dahlgren H. red. 2000. Placebo. Stockholm: Liber i samarbete med SBU, 2000: 32

Det er også funnet betydelig placeboeffekt ved kirurgi, bl.a. ved ”narreartroskopi” ved gonartrose (slitasjegikt i kne). Kirurgiske behandlingsmetoder har faktisk blitt etablert på bakgrunn av observert placeboeffekt og senere forlatt. Det mest kjente eksempelet er Cobbs studie fra 1959 ved kirurgisk behandling av angina pectoris. Cobb konkluderte med at den etablerte kirurgiske praksis ikke bedret blodtilførselen til myokardet.³⁰ Det er holdepunkter for at kirurgisk behandling av organer forbundet med følelser som hjerte og hjerne og innføring av ny teknologi øker forventningene og gir øket placeboeffekt.³¹ Placeboeffekten er med andre ord en feilkilde man må ta hensyn til i forskningen.

Tilsvarende eksempler fra klinisk utprøving av legemidler er også kjent. Det var vanlig på 1980-tallet å gi antibiotikabehandling ved luftveisinfeksjoner som akutt otitt, akutt sinusitt, akutt bronkitt og akutt tonsillitt. På 1990-tallet ble det gjort flere studier som viste at medisinsk praksis var feil og den nye dokumentasjonen endret de vitenskapelige konklusjonene for disse tilstandene. Dagens kunnskap viser at luftveisinfeksjoner i stor grad er selvbegrensende og mange pasienter har ikke nytte av antibiotikabehandling.³² Uten placebokontrollerte studier ville det ikke ha vært mulig å vise dette.³³

Det er gjort mange studier av placeboeffekt, og mange er av dårlig kvalitet. På tross av dette er det mer enn nok dokumentasjon til å underbygge at placebo har reelle effekter som kan ha terapeutisk betydning. En samlende teori om placeboeffekt finnes ikke, det er her mer snakk om at placeboeffekten gjør seg gjeldende gjennom flere ulike mekanismer. Ekeland hevder også at placebofenomenet illustrerer de tre vanlige stadiene i en feilkildes liv: først ignorert, så kontrollert for og til slutt studert som et viktig fenomen i seg selv.³⁴

Bruk av placebo kan også gi bivirkninger. Dette fenomenet kalles nocebo (fra latin: jeg vil skade). Typiske bivirkninger er da generelle og diffuse som søvnighet, kvalme, trøtthet og

³⁰ Tjomsland O, Ekeberg Ø, Saatvedt K. Placeboeffekt ved kirurgisk Op. cit.

³¹ Ekeland T-J. Placebofenomenet – hvordan Op. cit.

³² Lindbæk M, Hjortdahl P, Johnsen UL. Randomised, double blind, placebo controlled trial of penicillin in treatment of acute sinus infections in adults. BMJ 1996; 313:325-9

³³ Lindbæk M, Skovlund E. Kontrollerte kliniske forsøk – jakten på sann effekt av behandling. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2631-5

³⁴ Ekeland T-J. Placebofenomenet – hvordan Op. cit.

søvnvansker. I alle kliniske utprøvinger av legemidler i dag registreres dette nøye og dette vil kunne si noe om bivirkningsprofilen til det aktive legemiddelet.³⁵

³⁵ Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. Nonspecific Medication Side Effects and the Nocebo Phenomenon. JAMA 2002; 287 (5): 622-627

4. ETISKE RETNINGSLINJER

4.1 *De første forskningsetiske retningslinjene*

Det tidligste dokumentet som er funnet hvor det settes en etisk standard ved forskning på mennesker er Preussendirektivet fra 1900.³⁶ Det kom som en følge av syfilisforsøkene til professor Albert Neisser hvor han forsøkte å utvikle en serumterapi mot syfilis.

Forsøkspersonene var unge piker som ikke ble informert om eksperimentet utover at ”noe skulle skje for å helbrede din sykdom”.³⁷ Neisser fikk massiv støtte fra sine medisinske kolleger, men en bred offentlig omtale førte til en rettssak hvor Neisser ble kjent skyldig og ilagt bot. Avgjørende for domstolen var at han ikke hadde innhentet tillatelse fra pasientene før eksperimentet startet. Preussendirektivet krever bl.a. at pasienten skal ha gitt sin utvetydige tillatelse til inngrepene og at saklig informasjon skal gis om ulempene som muligens kan være følgen av inngrepene før tillatelsen gis.

I 1930 vekket Lübecker Impfskandal bred offentlig debatt. Nyfødte barn døde p.g.a. en BCG vaksine som ikke var tilstrekkelig utprøvd. Dette tyder på at Preussendirektivet ikke hadde hatt nevneverdig innflytelse på samtidens forskningspraksis. Det førte til at det tyske innenriksdepartementet så på dette og utstedte nye retningslinjer for ny medisinsk behandling som gjennomføres på mennesker. Samtykkedelen fra Preussendirektivet tas igjen opp, det anbefales forutgående dyreforsøk der det er mulig, forskning på barn ble forbudt og det må foretas en risikovurdering. Med andre ord: skader som kan oppstå må stå i et rimelig forhold til den forventede nytte.

Trolig hadde ingen av disse retningslinjene sett dagens lys uten press utenfra. På tross av at de første etiske retningslinjene ble til i Tyskland ble det begått de groveste brudd på disse reglene bare få år senere under nazitidens Tyskland.

Nürnbergkodeksen fra 1947 kom til i kjølvannet av rettssakene mot legene som utførte Hitler-tidens uetiske medisinske forsøk og bygger i stor grad på direktivene fra 1900 og 1931. Tre hovedprinsipp ble formulert: frivillig samtykke, forutgående dyreforsøk og krav til

³⁶ Ruyter KW, Førde R, Solbakk JH. Medisinsk etikk – en problembasert tilnærming. 1. utgave Oslo: Gyldendal, 2000: sammendrag basert på 152-162

³⁷ Ibid, 154

vitenskapelig kompetanse til de personene som utførte forsøkene. Disse tre prinsippene ble akseptert av Nürnbergdomstolen og de ble utvidet til de ti prinsippene vi kjenner som Nürnbergkodeksen. Det er reist kritikk mot at disse prinsippene ble brukt som standard av domstolen siden de tidligere tyske retningslinjene ikke var allment kjent og det heller ikke var samtidens praksis å følge denne type tankegang. Under rettssaken ble det vist til at forsøk på fanger i USA (bl.a. beriberi og malaria eksperimenter) i praksis lå nær opp til tyfusforsøkene i Buchenwald.

4.2 Helsinkideklarasjonen

Som respons på grusomhetene under andre verdenskrig ble Verdens legeforening (World Medical Association) dannet i 1947. Det skulle være en uavhengig forening bestående av legeforeninger fra alle verdens land. Representanter fra nasjonale legeforeninger er stemmeberettiget på den årlige generalforsamlingen og for tiden er 84 nasjonale legeforeninger medlemmer.³⁸ En av de første oppgavene for WMA var å modernisere den Hippokratiske ed. I 1948 la den frem en versjon som senere er blitt kalt Genevedeklarasjonen.³⁹ På sin 18. generalforsamling i Helsinki i juni 1964 vedtok Verdens legeforening "Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research Involving Human Subjects".⁴⁰ Medlemmene var inspirert av bl.a. av grusomhetene som kom fram under Nürnberg rettsakene hvor legene som utførte forsøkene ikke tok hensyn til forsøkspersonenes ve og vel. Det ble sett på som påkrevd å utarbeide retningslinjer som kunne gi råd ved biomedisinsk forskning. Dette dokumentet kalles Helsinkideklarasjonen og har blitt en global akseptert standard for forskningsetikk som mange land har brukt som grunnlag for lovgivning.

Helsinkideklarasjonen har vært revidert 5 ganger: av den 29. generalforsamling i Tokyo, Japan, i oktober 1975, av den 35. generalforsamling i Venezia, Italia, i oktober 1983, av den 41. generalforsamling i Hongkong i september 1989, av den 48. generalforsamling i Somerset West, Sør-Afrika, i oktober 1996, og av den 52. generalforsamling i Edinburgh, Skottland, i oktober 2000. Det har gått kortere og kortere tid mellom hver revurdering og det illustrerer tydelig et høyere tempo i medisinsk forskning på mennesker med mange nye utfordringer.

³⁸ World Medical Association <http://www.wma.net/e/> hentet 24FEB2006

³⁹ Enger E. Kontrollerte kliniske forsøk. Universitetsforlaget, 1966: 5

⁴⁰ World Medical Association, History <http://www.wma.net/e/history/helsinki.htm> hentet 11AUG2006

Forfatterskapet til Helsinkideklarasjonen kan ikke tilskrives enkeltpersoner. Det er blitt til via de ulike nasjonale legeforeningene som har kommentert og anbefalt endringer. Sentralt i 1975 endringen stod de skandinaviske legene Erik Enger (Norge), Povl Riis (Danmark) og Clarence Blomquist (Sverige).⁴¹

Ved den første revisjonen som kom i 1975 var en av de viktigste endringene at det ble anbefalt at forsøksprotokoller skulle fremlegges for uavhengige forskningsetiske komiteer for vurdering og forhåndsgodkjennelse.⁴² 17 nye paragrafer ble tilføyd, dels tillegg til eksisterende, dels ny struktur på dokumentet. Kategoriene ”medisinsk forskning kombinert med pasientomsorg” og ”forskning for vitenskapelige formål” ble introdusert. I 1983 versjonen ble det i all hovedsak mindre endringer, med unntak av at barn som er i stand til det selv skal gi samtykke. Kun mindre endringer tilkom i 1989, i all hovedsak en klargjøring utnevne og status til den forskningsetiske komiteen.⁴³

I Sør-Afrika revisjonen fra 1996 ble placebobegrepet introdusert for første gang i Helsinkideklarasjonen. Et av de opprinnelige punktene fra Tokyo revisjonen fra 1975 fikk tillagt en setning om ikke å ekskludere bruk av uvirksom placebo i studier hvor det ikke finnes dokumenterte diagnostiske eller terapeutiske metoder.⁴⁴ Ordlyd i 1996 revisjonen ble som følger:

II. Medisinsk forskning kombinert med pasientomsorg (klinisk forskning)

3. I enhver klinisk undersøkelse må alle pasienter – inklusive de i en eventuell kontrollgruppe – også være sikret de beste diagnostiske og terapeutiske metoder som hittil er utprøvd. Dette utelukker ikke bruk av uvirksom placebo i studier hvor det ikke finnes dokumenterte diagnostiske eller terapeutiske metoder.⁴⁵

Det tok nesten 100 år fra de første forskningsetiske retningslinjene ble skrevet til bruk av placebo ble omtalt i allment anerkjente forskningsetiske retningslinjer, men det er bare de siste 50 årene man har hatt en aktiv forskningsbasert tilnærming til bruk av placebo.

⁴¹ Flanagan A. Who Wrote the Declaration of Helsinki? JAMA 1997; 227 (11): 926

⁴² Ruyter, KW, Førde R, Solbakk, JH. Medisinsk etikk Op.cit. 169

⁴³ World Medical Association, History <http://www.wma.net/e/history/helsinki.htm> Op. cit.

⁴⁴ Ibid

⁴⁵ Ruyter KW, Førde R, Solbakk JH. Medisinsk etikk Op. cit. 258-259

4.3 *Forskningsetiske komiteer*

På 1960-tallet gikk særlig USA i bresjen for å få ny lovgivning, spesielt FDA (Food and Drug Administration), ved å lage en lov i 1962 med utfyllende forskrifter i 1966 etter mønster av Nürnbergkodeksen og Helsinkideklarasjonen.⁴⁶ Det ble da stilt krav til en vurdering av forskningsprosjekter av en komité bestående av legens kolleger før studien ble igangsatt. Styrken til det amerikanske IRB (Institutional Review Board) er at det er regulert i lovs form, mens Helsinkideklarasjonen ”bare” har status som anbefalte retningslinjer. En av svakhetene ved IRB systemet er nok at når en slik komité, som består av egne kolleger på egen institusjon, foretar en vurdering vil vurderingen ikke automatisk fremstå som en uavhengig vurdering.

I Norge ble det opprettet regionale komiteer for medisinsk forskningsetikk (REK) i 1985. REK har eget mandat som har vært revidert flere ganger, siste gang 1. juli 2003.⁴⁷ REK skal veilede og gi råd om forskningsetiske spørsmål og arbeide for å gjøre forskningsetiske prinsipper kjent. Videre skal REK forelegges samtlige biomedisinske forskningsprosjekt hvor det inngår forsøk på mennesker. Kun et fåtall prosjekt blir tilrådd ved første gangs behandling. De fleste prosjekt blir bearbeidet etter råd og veiledning fra REK og tilslutt vanligvis tilrådd. Av de 1248 prosjektene som ble behandlet i 2004 ble kun 5 prosjekt (0,4%) frarådd. Andelen frarådte prosjekt har vært liten og stabil i alle år. I 2004 utgjorde legemiddelutprøvinger 16% av søknadene (198 søknader).⁴⁸

REK har 5 regioner: Øst-Norge, Sør-Norge, Vest-Norge, Midt-Norge og Nord-Norge. Av praktiske hensyn er det i forbindelse med denne masteroppgaven søkt om innsyn i arkivene til REK i Øst-Norge og Sør-Norge siden de begge er samlokalisert i Oslo og mottar omtrent halvparten av alle søknadene i Norge.

4.4 *Revisjonen av Helsinkideklarasjonen i 2000*

Diskusjonen omkring bruk av placebo eller aktiv kontroll (beste tilgjengelige behandling) som komparator har gått i bølger. Da Helsinkideklarasjonen ble revidert i Edinburgh i

⁴⁶ Ibid, 169-170

⁴⁷ Forskningsetiske komiteer, REK mandat <http://www.etikkom.no/REK/OmRek/mandat> hentet 16SEP2006

⁴⁸ Forskningsetiske komiteer, REK årsmelding 2004 <http://www.etikkom.no/REK/OmRek> hentet 16SEP2006

oktober 2000 ble bruken av placebo innskjerpet. I stor utstrekning var dette foranlediget av en debatt som startet i 1997 om det var etisk akseptabelt å bruke placebo som komparator for å finne ut hva som gav effektiv behandling i utprøvinger i utviklingsland hvor formålet var å forebygge perinatal HIV-overføring. Debatten ble startet av Public Citizen's Health Group i USA og organisasjonens representant Dr. Peter Lurie så på utfallet i Edinburgh som en meget stor forbedring.⁴⁹

DP Lackey har oppsummert mange av diskusjonene som startet i 1997 i *The New England Journal of Medicine* (NEJM).⁵⁰ Spørsmålene kretset hele tiden omkring 15 kliniske utprøvinger i utviklingsland som typisk hadde en placebo arm. Dr Lurie og dr Wolfe i Public Citizen's Health Group gikk kraftig mot denne type placebo bruk som noen uker senere ble forsvart av Dr Varmus og Satcher. Redaktør Angell i NEJM sammenlignet dette med Tuskegee syfilis studien på fargede menn hvor penicillin ble holdt tilbake frem til 1972. Hun mener kontrollgruppen skal få den beste kjente behandlingen. I begrepet legger hun den beste allment aksepterte behandlingen og ikke den lokale behandlingen. Deltakere i kliniske utprøvinger i den tredje verden må ha samme beskyttelse som i vår del av verden.⁵¹

I 1999 ønsket tilhengerne av placebo-studiene at kriteriene for placebo bruk i Helsinkideklarasjonen ble tolket mer liberalt. Dr Levine ved Yale University School of Medicine skrev at det befolkningen i utviklingsland ønsket var å få vite om korttidsbehandling er bedre eller dårligere enn det som er tilgjengelig for dem, dvs. ingen behandling.⁵² Motstanderne ønsket en innstramming. Dr Brennan ved Harvard Medical School mente man ikke kan undergrave beskyttelsen av de individuelle rettigheten til pasientene ved å liberalisere kriteriene for placebo bruk. Videre ville en revisjon føre til en eksplosjon av forskning i utviklingsland som først og fremst vil gavne industrilandene.⁵³

⁴⁹ Solbakk JH. Use and abuse of empirical knowledge in contemporary bioethics. *Medicine, health care and Philosophy* 2004; 7: 5-16

⁵⁰ Lackey DP. Clinical Trials in Developing Countries: A Review of the Moral Issues. *The Mount Sinai Journal of Medicine* 2001; 68 (1): 4-12

⁵¹ Angell M The Ethics of Clinical Research in the Third World. *The New England Journal of Medicine* 1997; 337 (12): 847-849

⁵² Levine RJ The Need to Revise the Declaration of Helsinki. *The New England Journal of Medicine* 1999; 341 (7): 531-534

⁵³ Brennan TA. Proposed Revisions to the Declaration of Helsinki – Will They Weaken the Ethical Principles Underlying Human Research? *The New England Journal of Medicine* 1999; 341 (7): 527-531

I en ideell verden vil det alltid være nok penger til den beste medisinske behandlingen, i utviklingsland kan helsebudsjettet være så lite som en US dollar årlig. Lackey mener forskerne ikke skadet pasientene, men at de heller ikke hjalp dem. Prinsippet kan ikke være at forskeren må hjelpe alle så mye som han eller hun kan. Mange fikk hjelp, men ikke alle. Han beskriver det nesten som å få delta i et lotteri med 50 % sjanse for å få aktiv behandling. Det vil uansett ikke være nok midler til å behandle alle. Den gravide kvinnen med HIV er et akutt-tilfelle. Valget står da ikke mellom et akutt-tilfelle og forskning, men valg mellom akutt-tilfeller. De valg man da må gjøre blir meget vanskelige avveieinger, men de må avgjøres ut fra den lokale situasjonen.

I parallell med dette foregikk det en revisjon av CIOMS 1993 International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. CIOMS (The Council for International Organisations of Medical Science) er en internasjonal organisasjon etablert av WHO og UNESCO i 1947. Et av hovedområdene for CIOMS er bioetikk, spesielt i lys av dagens store fremskritt i bioteknologi og bruk av dette i medisinsk praksis. CIOMS viser selv til at Helsinkideklarasjonen er selve hoveddokumentet på området etikk i biomedisinsk forskning. I 2001 sendte CIOMS ut et nytt utkast til retningslinjer som ble mye kommentert og kritisert både av organisasjoner og enkeltpersoner. På bruk av placebo var det motstridende synspunkt på hvordan dette best kunne brukes i kliniske utprøvinger.⁵⁴ Ifølge CIOMS er det to gode vitenskapelige og etiske grunner for når placebo kan benyttes selv om det finnes en etablert behandling: (1) når tilbakeholdelse av den beste behandlingen bare vil føre til midlertidig ubehag og ingen alvorlige konsekvenser, og (2) når en komparativ studie av to behandlinger ikke vil kunne gi holdbare vitenskapelige resultater.

Debatten førte til slutt til at Verdens legeforening i 2002 klargjorde bruken av placebo ved å legge til Note of clarification på paragraf 29 i Helsinkideklarasjonen. Forskjellen mellom den reviderte Helsinkideklarasjonen og de nye CIOMS retningslinjene fra 2002 reduseres, og selv om innholdet ikke er helt sammenfallende blir det en stor grad av felles forståelse.⁵⁵

⁵⁴ CIOMS http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm : 7, hentet 16SEP2006

⁵⁵ Solbakk JH. Use and abuse of empirical knowledge Op. cit. 13

5. BRUK AV KONTROLLGRUPPER

5.1 *Historisk bruk av kontrollgrupper*

Den eldste beskrivelsen av et klinisk forsøk i vår kulturkrets er trolig utprøving av kosthold i Daniel 1, 8-16 (se prolog). Forsøket har kontrollgruppe, men det er ikke allokert type kost ved loddtrekning og studien har åpent design, noe som kan føre til bias. På tross av studiens alder (6. århundre f.Kr. i Babylon) har konklusjonen trolig gyldighet selv i dag: grønnsaker og vann er ikke dårligere enn fin mat og vin.

Chalmers har i en oppsummeringsartikkel vist noen historiske milepæler i utviklingen av metoder for å skape sammenligningsgrupper fra 1662 til 1948.⁵⁶ På 1600-tallet foreslo den flamske legen Jean Baptiste Van Helmont å ta 200 eller 500 pasienter fra sykehuset og dele dem i to grupper ved loddtrekning. Van Helmont utfordret kolleger til å behandle den ene gruppen pasienter mens ha selv skulle behandle den andre gruppen pasienter. Han ville kurere uten bruk av årelating (som den gang var et av de vanligste remediene) og den som tok utfordringen kunne fritt velge egne behandlingsmetoder. Vinneren var den som hadde færrest begravelser. Man vet ikke om noen tok utfordringen.

Den britiske marinen hadde på sine lange sjøreiser på 1700-tallet problemer med skjærbuk. I dag vet vi det var pga. dårlig kosthold. I 1747 forsøkte James Lind ut 6 alternative behandlinger på 12 pasienter med skjærbuk om bord på båten Salisbury. Pasientene var så like som mulig og de to som ble raskest friske var de som fikk appelsiner og lime.

Tidlig på 1800-tallet begynte den engelske hær og marine å bruke pasienter innlagt på sykehus til kliniske utprøvinger. Det er beskrevet et forsøk fra 1816: 366 pasienter deltok i et forsøk for å evaluere årelating. 1 av 3 pasienter ble behandlet med årelating og 35 pasienter døde i årelatingsgruppen mot bare 6 pasienter totalt i de 2 resterende gruppene som ikke måtte gjennomgå årelating. Det er ikke oppgitt hvilken behandling de som ikke ble behandlet med årelating fikk.

⁵⁶ Chalmers I. Comparing like with like: some historical milestones in the evolution of methods to create unbiased comparison groups in therapeutic experiments. *International Journal of Epidemiology* 2001;30:1156-1164

Militærlegen TG Balfour testet homøopatisk belladonna på 151 gutter for å se om det kunne forebygge skarlagensfeber. Kandidatene ble delt i to grupper ved å ta annenhver fra en liste. To i gruppen på 76 fikk skarlagensfeber og to i gruppen på 75 fikk skarlagensfeber. Uten en kontrollgruppe innrømmer Balfour at han trolig hadde tilskrevet belladonnaen egenskaper som forebyggende medisin. Flere andre gode eksempler er nevnt.

Etter 1920 ble det vanligere å bruke randomisert allokering eller alternerende behandling. Den store milepælen er streptomycin utprøvingen til Bradford Hill i 1948 (se oppgavens side 12).

Ifølge Enger er kontroll nøkkelordet i begrepet kontrollerte kliniske forsøk. Kontroll forutsetter en sammenligning mot noe. Uttrykket kan bare brukes når det brukes i løpende kontroll i en prospektiv studie.⁵⁷ Selv om man har en jevn fordeling mellom behandlings- og kontrollgrupper kan det oppstå en gruppeforskjell som skyldes pasientens tro, forutinntatthet og påvirkelighet. Noen pasienter kan være negative til å delta i denne type utprøvinger (”forsøkskaniner”), mens andre ser på det som en utfordring. Pasientens tillit og legens autoritet danner grunnlaget for slike reaksjoner.⁵⁸

Bruk av placebo gjør det mulig å gjøre dobbelt blinde studier og gi alle pasientene samme følelse av å bli behandlet på samme måte. Blinding gjøres for å forebygge feilslutninger hos legen. Bruk av placebo burde gi placebo-gruppen en gunstig påvirkning og bedre prognose enn en ubehandlet gruppe. En fullstendig klinisk studie burde ifølge Enger også ha en arm med en ubehandlet pasientgruppe. Praktiske årsaker, som bl.a. manglende tilgang til pasienter og tid, gjør at man kvier seg for dette. På engelsk brukes ordet bias, på norsk blir det mest dekkende skjevhet eller ”skjeve slutninger” som har sammenheng med påvirkelighet. Leger har vist motvilje mot blinding da det var lettere å akseptere at pasientene lot seg påvirke enn legen.⁵⁹

5.2 Kriterier for bruk av placebo-kontrollerte studier

Hovedregelen i Helsinkideklarasjonen § 29 er at en aktiv komparator skal brukes:

⁵⁷ Enger E. Kontrollerte kliniske forsøk. Op. cit 35

⁵⁸ Ibid, 39

⁵⁹ Ibid, 41-42

"Fordelene, risikoene, belastningene og effektiviteten ved en ny metode skal prøves mot de beste av de forebyggende, diagnostiske og terapeutiske metoder som til enhver tid er i bruk. Dette utelukker ikke bruk av placebo, eller unnlatt behandling, i studier hvor det ikke finnes forebyggende, diagnostiske eller terapeutiske metoder med dokumentert virkning."

Bruk av placebo utelukkes ikke, det sies at det kan brukes når det ikke finnes metoder med dokumentert virkning. Ved Verdens legeforenings generalforsamling i Washington 2002 ble det laget en klargjøring om bruken av bruk av placebo. Her sies det:

NOTE OF CLARIFICATION ON PARAGRAPH 29 of the WMA DECLARATION OF HELSINKI:

The WMA hereby reaffirms its position that extreme care must be taken in making use of a placebo-controlled trial and that in general this methodology should only be used in the absence of existing proven therapy. However, a placebo-controlled trial may be ethically acceptable, even if proven therapy is available, under the following circumstances:

- Where for compelling and scientifically sound methodological reasons its use is necessary to determine the efficacy or safety of a prophylactic, diagnostic or therapeutic method; or
- Where a prophylactic, diagnostic or therapeutic method is being investigated for a minor condition and the patients who receive placebo will not be subject to any additional risk of serious or irreversible harm.

Klargjøringen av § 29 har noen utfordringer på tolkningssiden. Begrepet "compelling and scientifically sound methodological reasons" er ikke belyst med eksempler eller tydeliggjort på annen måte og "klargjøringen" ligger åpent for et stort tolkningsrom både fra prosjektleders side og de forskningsetiske komiteene. Begrepet "minor condition" er også åpent for tolkning da det ikke er gitt referanser her.

De regionale forskningsetiske komiteene (REK) sier at Helsinkideklarasjonen skal følges (veiledning til søknadsskjema punkt 16), men retningslinjen vil ikke bli praktisert absolutt.⁶⁰ Prosjektlederen må begrunne bruk av placebo på grunnlag av etiske innvendinger som kan reises mot bruk av placebo og ikke ut fra vitenskapelige krav. Det vil bli foretatt skjønnsmessige vurderinger og unntak bør tillates.

⁶⁰ Forskningsetiske komiteer <http://www.etikkom.no/retningslinjer/helsinkideklarasjonen/index.txt> hentet 24FEB2006

REK lener seg også til de internasjonale retningslinjer fra CIOMS med eksempler på når man kan fravike Helsinkideklarasjonen.⁶¹ Generelt kan man si at CIOMS er tydeligere og mer direkte enn klargjøringen brukt i Helsinkideklarasjonens § 29, spesielt CIOMS siste ledd ”*når en komparativ studie av to behandlinger ikke vil kunne gi holdbare vitenskapelige resultater*” satt opp mot første ledd i klargjøringen: ”*compelling and scientifically sound methodological reasons*”.

REK har gitt veiledning omkring dette og støtter seg både til Helsinkideklarasjonen og til CIOMS. REK sier bl.a. at de alltid vil ha nytte – risiko aspektet for forsøkspersonen som en vesentlig faktor for vurdering av prosjektet og måten forsøkspersonen får presentert dette på. Det må begrunnes dosevalg, sammenligningspreparat, bruk av placebo, seponering av velregulert behandling og forsøkspersonens sikkerhet i forløpet av studien.

I forbindelse med placebobruk i kliniske utprøvinger viser Statens legemiddelverk til ICH Topic E 10, Choice of control group in clinical trials (CPMP/ICH/364/96).⁶² I tillegg sjekkes retningslinjer for sykdommer som for eksempel osteoporose eller myelomatose.

Retningslinjer sjekkes også i forhold til populasjon som eldre, pediatriske pasienter etc.⁶³ ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) arbeider for en bedre regulatorisk harmonisering og myndighetene i Europa, Japan og USA jobber sammen med eksperter fra den farmasøytiske industrien. Målet med harmoniseringen er en mer økonomisk bruk av ressurser i utviklingen av legemidler bl.a. ved å ha felles kvalitetsstandarder. I prinsippet går ICH-retningslinjene i samme retning som Helsinkideklarasjonen, CIOMS og REKs veiledning.

5.3 Placebo kontroll ortodoksi vs. aktiv kontroll ortodoksi

Mye av debatten omkring bruk av placebo eller aktiv kontroll har blitt en slags polarisering av et amerikansk synspunkt, først og fremst ytret via FDA, og et europeisk synspunkt. Det ene ytterpunktet er at placebo skal brukes som komparator med mindre det er øket risiko for død eller irreversible sykdommer. Det andre ytterpunktet er at om det finnes en effektiv behandling skal bruk av placebo forbys som komparator ved utprøving av ny behandling.

⁶¹ CIOMS http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm Op.cit. 33

⁶² EMEA <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/036496en.pdf> hentet 24FEB2006

⁶³ Seksjonssjef Marianne Gjertsen, Statens legemiddelverk, personlig meddelelse, 07FEB2006

Bradford Hill spurte retorisk om det er etisk å bruke placebo som komparator.⁶⁴ Han mener at det avhenger av om det er tilgjengelig etablert behandling av bevist eller akseptabel verdi. Er det slik behandling tilgjengelig forsvinner problemet, legen vil da vite om den nye behandlingen er bedre eller dårligere enn den gamle behandlingen, ikke om den er bedre enn ingenting.

Emanuel forsøker å finne en løsning hvor bruk av placebo er akseptabelt om det er gode metodologiske grunner og at en streng etisk vurdering klart viser at pasienter som får placebo ikke blir utsatt for alvorlig skade. Det må også sørges for nødvendige tiltak for å redusere risikoen ved placebobruk.⁶⁵

Det er sagt at FDA ser på placebokontroll som gullstandarden. En beta-blokker for bruk ved hjerteinfarkt ble nektet godkjent av FDA pga. legemiddelet ikke hadde vært testet mot placebo. En slik placebostudie ville ha vært et brudd på Helsinkideklarasjonen. Rothman nevner 3 hovedargumenter som brukes for placebobruk:

- Placebobruk etablerer et referansepunkt, legemiddelet kan være dårligere enn andre legemidler, men bedre enn ingen legemidler.
- Placebobruk unngår vanskelige valg av aktiv kontroll, det nye legemiddelet kan ha dårligere effekt enn etablerte legemidler, men færre bivirkninger.
- Placebokontrollerte studier gjør det lettere å vise statistisk signifikant effekt og man klarer seg med mindre studier og eksponerer færre pasienter.

Rothman mener alle pasientene skal få beste behandling eller ny behandling da det å holde tilbake behandling kan føre til unødvendige plager (smerte, sykdom) for pasienten. Å informere pasienten om konsekvensene ved å delta i en slik utprøving vil være å velte den etiske byrden over på pasienten. Det vil ikke være korrekt av den behandlende legen å gjøre dette da en pasient sjelden vil være like informert som legen. Rothman erkjenner at det er

⁶⁴ Hill AB. Medical ethics and controlled trials. BMJ 1963;1:1043-1049 referert i Rothman KJ, Michels KB. The Continuing Unethical Use of Placebo Controls. The New England Journal of Medicine 1994; 331(6): 394-398

⁶⁵ Emanuel EJ, Miller FG. The Ethics of Placebo-Controlled Trials – A Middle Ground. The New England Journal of Medicine 2000; 345 (12): 915-919

situasjoner hvor etablert behandling ikke er bedre enn placebo og at dette kan rettferdiggjøre bruk av placebo i noen situasjoner.⁶⁶

Temple og Ellenberg forsvarer FDAs syn på bruk av placebo.⁶⁷ De forsøker å finne en grensedragning mellom når det er etisk akseptabelt å bruke placebo og når det er vitenskapelig nødvendig å bruke placebo. Deres tolkningen av Helsinkideklarasjonens § 29 hvor pasientene skal få ”beste viste diagnostiske og terapeutiske metode” ikke bare ekskluderer bruk av placebo, men også aktiv kontroll og historiske kontroll studier. Finnes det effektiv behandling, vil pasienter som får den nye behandlingen ikke kunne få den beste viste terapeutiske behandling. Bruk av placebo er alltid uetisk når det finnes behandling som er vist å bedre overlevelse eller minske alvorlig sykelighet. Problemet kommer under hva som tidligere er vist.

Det er to hovedmåter å vise effekten av nye behandlinger. En måte er å vise at den nye behandlingen er bedre enn en kontrollgruppe (*superiority trials*). Alternativt kan man vise at den nye behandlingen er lik (ekvivalent) eller ikke dårligere enn en kjent effektiv behandling (*non-inferiority*). En godt planlagt superiority studie gir god evidens for effektiviteten av den nye behandlingen. En studie som viser ekvivalens kan bety at begge behandlingene er effektive eller at begge behandlingene ikke er effektive. Man må da forutsette at den aktive kontrollen er effektiv i studien. Med andre ord: man må forutsette at placebo er dårligere enn den aktive kontrollen. For å konkludere slik må man ha et annet kunnskapsgrunnlag enn det som studien gir og det er ikke alltid tilfelle.

Temple og Ellenberg fremhever spesielt to måter å bruke placebo på. Den ene måten er at alle pasientene gis det som betraktes som standard behandling i bunn og at det i tillegg gis nytt legemiddel eller placebo (”add-on study design”). Den andre måten er å redusere placebobruken ved å bruke ”early escape” design, dvs. pasientene allokeres til placebo eller nytt legemiddel. De pasientene som ikke oppnår ønsket effekt (definert på forhånd) blir satt på en ny behandling.

⁶⁶ Rothman KJ, Michels KB. The Continuing Unethical Use of Placebo Controls. The New England Journal of Medicine 1994; 331(6): 394-398

⁶⁷ Temple R, Ellenberg SS. Placebo-Controlled Trials and Active-Control Trials in the Evaluation of New Treatments, Part 1: Ethical and Scientific Issues. Annals of Internal Medicine 2000; 133 (6): 455-463

Chassany og Duračinský advarer mot bruk av aktiv komparator da man kan få en feil konklusjon om komparator er et dårligere legemiddel.⁶⁸ Ved placebobruk vil pasienten få noen fordeler det meste av tiden. De har utarbeidet en tabell over placeboeffekt ved en rekke sykdommer og typisk er placeboeffekten i størrelsesorden 30 %, i noen tilfeller mindre, i mange tilfeller mer. Placebobruk vil være uetisk ved livstruende sykdommer når det finnes effektive legemidler, men etisk akseptabelt ved alvorlige sykdommer om det ikke finnes effektive legemidler.

I mars 2001 kom FDA med veiledning til industrien om hva som skulle til for at de skulle godta kliniske utprøvinger som ikke er gjort under IND (Investigational New Drug, retningslinjer for utprøving av legemidler i USA). I klartekst kunngjøres det at studiene da bare blir godkjent om Helsinkideklarasjonen av 1989 (Hongkong versjonen) følges. Med andre ord: FDA forkaster de siste revisjonene av Helsinkideklarasjonen.⁶⁹ Dette gjelder både Helsinkideklarasjonen som ble revidert på møtet i Sør-Afrika i 1996 og som først omtalte placebo-bruk og Edinburgh revisjonen fra 2000. I praksis ønskes det at placebo skal brukes om pasienten ikke blir utsatt for alvorlig skade. Det sees som etisk å spørre pasientene om å delta i placebokontrollerte studier, selv om de kan oppleve ubehag. Pasienten må delta av fri vilje og være fullt ut informert om andre alternative terapier og konsekvensene av å utsette behandlingen. Vurderingen om en placebokontrollert studie kan aksepteres om det finnes kjent effektiv behandling overlates til IRB og i neste omgang avgjør lege og pasient om de ønsker å delta.

⁶⁸ Chassany O, Duračinský M. Ethics and clinical trials. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 1999; 13: 437-444

⁶⁹ FDA <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/010079g2.pdf> hentet 24FEB2006

6. ETISKE VURDERINGER VED BRUK AV PLACEBO

6.1 *Nytte risiko vurdering*

Ifølge Helsinkideklarasjonens § 16 skal det gjøres en ”omhyggelig vurdering av risikoer og belastninger som kan forutsees, og disse å sammenliknes med påregnelige fordeler for forsøkspersonen selv eller for andre”. REK har kommentert dette spesielt under punkt 16 i veiledning til søknadsskjema.⁷⁰ Her sies det at den forskningsetiske vurderingen alltid vil ha nytte-risikoaspektet for forsøkspersonene som en vesentlig faktor både for vurdering av prosjektet og for måten det blir presentert for forsøkspersonen. Det må begrunnes dosevalg, sammenligningspreparat, bruk av placebo, seponering av velregulert behandling og forsøkspersonens sikkerhet i forløpet av studien.

Hvilken risiko som kan aksepteres vil i høy grad være avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad. Det er vanlig å akseptere høyere risiko og flere bivirkninger ved alvorlige sykdommer som kreft eller invalidiserende sykdommer som leddgikt enn ved vannlatingsproblemer som følger godartet prostataforstørrelse. Risikoen ved bruk av placebo vil kunne begrenses ved å ha god oppfølging av pasientene, bare bruke placebo når det metodologisk er nødvendig, forsøke aktivt å redusere andelen av pasienter som får placebo samt å forsøke å redusere perioden placebo brukes. Hovedprinsippet er at risikoen for pasienter som deltar i en klinisk utprøving ikke må overstige risikoen som følger sykdommen og for friske forsøkspersoner ikke overstiger risikoen i dagliglivet.

Nøkkelspørsmålet er om nytten rettferdiggjør risikoen.⁷¹ Helsinkideklarasjonens § 3 forplikter legen med ordene ”Pasientens helse skal være mitt første hensyn”. Legen må handle utelukkende i pasientens interesse. Forsøkspersonenes velferd må gå foran vitenskapens og samfunnets interesser (§ 5). En forsøksperson må aldri utsettes for en uakseptabel risiko og alle mulige skritt må tas for å redusere risikoen til et minimum.⁷²

En viss risiko er uunngåelig og aksepteres i dagliglivet. Det dør 200-300 mennesker i trafikkuulykker hvert år og flere tusen skades, men ingen vil på grunn av dette forby biltrafikk.

⁷⁰ Forskningsetiske komiteer <http://www.etikk.no/REK/skjemaer/2005/veiledning> hentet 02OKT2006

⁷¹ Smith T. Ethics in Medical Research. A Handbook of Good Practice. Cambridge University Press, 1999: 87

⁷² Ibid

Samfunnet har akseptert at nytten i dette tilfellet rettferdiggjør risikoen. Samfunnet har også forbedret veinettet og fått redusert antall trafikkulykker.

Når man prøver ut nye legemidler kan man risikere nye og ukjente bivirkninger eller bli utsatt for belastende kliniske undersøkelser. Et av de mer kjente tilfellene av meget alvorlige og uventede bivirkninger inntraff i mars 2006 under en fase 1 utprøving i England.⁷³ Seks friske frivillige forsøkspersoner deltok i forsøket som testet monoklonale antistoff fikk livstruende bivirkninger. Ytterligere to forsøkspersoner deltok, men da de fikk placebo fikk de ingen bivirkninger. Her kunne man lett ha gjort mer for å redusere risikoen ved å medisinerer en pasient om gangen i stedet for å medisinerer et nytt og ukjent legemiddel til alle forsøkspersonene samtidig.

Kravene til inklusjon av pasienter er strengere jo tidligere fase forskningsprosjektet befinner seg i. Dette gjelder spesielt det nye legemiddelet man foreløpig vet lite om og ikke spørsmålet om å inkludere en placebo-arm i utprøvingen. I en tidlig fase av utprøvingen av legemidler kan det være mer risikofyllt å få det nye legemiddelet enn placebo. Ved senere faser, når man vet mer om det nye legemiddelet, kan man derimot ha mer å tape om man havner i placebo-armen.⁷⁴

Noen er villige til å utsette seg for større risiko enn det som normalt forventes. De kan ha en sykdom de ikke ønsker andre skal lide av, f. eks egne barn. Andre kan la seg presse av en slags takknemlighet overfor legen eller for en engstelse for ikke å få den beste behandlingen om de ikke ønsker å delta. Dette er noen av grunnene risikovurderingen ikke kan gjøres alene av deltakerne i et forskningsprosjekt, man må ha en uavhengig vurdering av risiko.⁷⁵

Risiko kan aldri fjernes helt, men risikoen kan reduseres. Gode tiltak for å redusere risiko vil være gode eksklusjonskriterier som sørger for at spesielle pasientgrupper som kan forventes å reagere negativt på det nye legemiddelet ikke inkluderes. Det vil ofte være naturlig å kontakte pasientens fastlege og foreta en full medisinsk undersøkelse av pasienten. Gravide kvinner ekskluderes vanligvis og kvinner i fertil alder må bruke adekvat prevensjon og jevnlig ta graviditetstester. Deltar pasienten i en blodtrykkstudie og får dårlig effekt må det være

⁷³ The Scientist, <http://www.the-scientist.com/news/display/23275/> hentet 04OKT2006

⁷⁴ Baune Ø. Fra retningslinjer til institusjonalisering: Rolle, status og utfordring for de regionale forskningsetiske komiteene for medisin. I: Ruyter KW. red. Forskningsetikk. Gyldendal, 2003:159

⁷⁵ Smith T. Ethics in Medical Op. cit. 88

definert på forhånd hvilke kriterier som vil la pasienten bli trukket ut av studien. God oppfølging av de deltagende pasientene er en selvfølge. Ved hendelser som alvorlige bivirkninger må man ha prosedyrer på plass.⁷⁶ Ved fare for høy risiko, spesielt ved studier over lang tid, kan det opprettes egne studiespesifikke ”safety groups” som kan gå inn å avbryte studien.

Forskningsprosjekt kan også utsette forsknings- og helsepersonell for risiko. De kan være utsatt for store påkjenninger om man for eksempel forsker på foreldres sorgreaksjoner etter å ha mistet sitt nyfødte barn. Det er viktig at helsepersonell også har et støtteapparat. Likeledes kan det være vanskelig å behandle alvorlig psykiatriske pasienter. Dette kan inkludere risiko for skade på helsepersonell.⁷⁷

Bruk av ubehagelige medisinske undersøkelser som planlegges inn i den kliniske utprøvingen må vurderes fra prosjekt til prosjekt. Kan antall gastroskopier eller spinalpunksjoner reduseres er det naturlig å gjøre dette. Kan antallet ikke reduseres må man vurdere viktigheten av prosjektet opp mot ubehaget for pasienten. Visse prosedyrer som hjertekateterisering krever spesialtrent personell for ikke å utsette pasienten for unødig risiko.

Ved vurdering av nytte er det bare den tilleggsnytt det nye legemiddelet eller en ny prosedyre har utover det som allerede er den etablerte standardbehandlingen som skal vurderes. Det er naturlig ikke bare å se på bedre effekt, men også på evt. reduserte bivirkninger eller annet ubehag som følger behandlingen.⁷⁸ Ved liten eller ingen nytte, eller om tilsvarende problemstilling er belyst før, er det naturlig å fraråde utprøvingen.

6.2 Hva er viktig for pasienten?

Naturlig nok er lav risiko og stor grad av nytte for pasienten eller andre i samme situasjon viktige faktorer for pasienten. Likeledes er det i pasientens interesse at det velges studiedesign som får frem ny kunnskap om hvilke legemidler som er bedre enn andre. Å være med på forsøk som ser på utvikling av dårligere legemidler enn de som allerede finnes for behandling av egen sykdom kan være vanskelig å forsvare. De gangene det eventuelt kan forsøkes vurdert brukt må være i situasjoner hvor man har meget begrensede ressurser, men

⁷⁶ Ibid, 92-94

⁷⁷ Ibid, 95

⁷⁸ Ibid, 96-97

da etter nøye overveielse og fullt innsyn i prosessen. Eksempler her kan være i utviklingsland hvor man må forsøke å gjøre det beste ut av de midlene man har til rådighet, men man kan da komme farlig nær grensen mellom forskning og utbytting. Dersom det foreligger tilstrekkelig bevis for positive og fordelaktige resultater skal forsøk stanses ifølge Helsinkideklarasjonen § 17. Dette inkluderer også at slike forsøk ikke igangsettes.

6.3 Ikke unndra fra behandling

Perioden pasienten ikke får behandling må holdes til et minimum. Dette inkluderer også å seponere behandling som pasienten allerede får i en utvaskingsfase. I en viss utstrekning må man her se på nytte risiko vurderingen og om man kan forsvare å seponere. Ved enkelte psykiatriske lidelse må man være forsiktig, mens det lettere kan forsvares ved enkelte blodtrykkstudier. Å utvikle metoder som reduserer bruk av placebo vil være viktig, både redusere antallet som er med i en placebo-arm, total tid pasienten får placebo og å redusere utvaskingsperioden. Metoder som kan brukes her er bl.a. bruk av nye statistiske metoder, nye studiedesign eller større i grad anvendelse av gunstige studiedesign som allerede er i bruk. I flere forsøk er det gode prosedyrer for bruk av rescue medication som pasienten kan bruke om man i studiefasen får en forverring av tilstanden. Et eksempel er alternative smertestillende legemidler ved utprøving av migrenemedisin. Riktig brukt vil dette kunne løse mange problemer, men ikke alle.

6.4 Utnytting av pasienter i forskning

Et studieprosjekt hvor man selv eller egen pasientgruppe ikke får nytte av forsøket kan få et element av utnytting. Eksempler her kan være utnytting av pasienter i utviklingsland hvor den kliniske utprøvingen er av medisiner som kun brukes i den industrialiserte verden fordi det er helt utenfor den økonomiske rekkevidden for pasientene som er med.

Det er viktig at de deltakende pasientene får en akseptabel oppfølgende behandling i et på forhånd definert tidsrom. Annen type utnytting vil være igangsetting av forsøk uten klar vitenskapelig målsetting. Det vanligste eksempelet i vår del av verden vil være enkelte typer markedsføringsstudier som gir inntrykk av at dette er forskning, mens det primært er salgsfremmende forsøk.

6.5 Vitenskapelig kvalitet

Ifølge Helsinkideklarasjonens § 11 skal medisinsk forskning som omfatter mennesker følge generelt aksepterte vitenskapelige prinsipper. Det betyr at den vitenskapelige standard er en av normene som inngår i den forskningsetiske vurderingen. REK har gitt veiledning om dette.⁷⁹ Her pekes det særlig på fire viktige formål for en forsøksprotokoll: begrunnelse for at prosjektet skal gjennomføres, begrunnelse for valg av metoder, beskrivelse av gjennomførbarheten av prosjektet og demonstrasjon av prosjektgruppens kompetanse til å gjennomføre prosjektet. Bruk av placebo vil vesentlig falle inn under punkt 2, metodevalg. Det finnes flere aksepterte metoder for bruk av placebo, men i situasjoner hvor man for eksempel har en etablert behandling med god evidens vil det normalt være uaktuelt å bruke placebo som komparator. Ifølge Helsinkideklarasjonen § 11 må avgjørelsen være basert på grundig kjennskap til vitenskapelig litteratur.

Antall pasienter som inngår i studiene må begrunnes. Statistiske styrkeberegninger må gjøres for å få nok pasienter til at resultatene kan brukes videre i behandling av pasientene. Det vil være feil å inkludere både for mange og for få pasienter. Her er formålet ved studien viktig. Å først bestemme seg for hvor mange pasienter og studiesenter som skal inkluderes og så bestemme seg for en forskjell mellom gruppene blir i et normalt studieoppsett helt feil tilnærming.

Valg av komparator vil noen ganger være vanskelig og en kommersiell aktør vil kunne ha andre interesser enn pasienter, leger eller samfunn. Valg av komparator vil variere avhengig av problemstilling. Pasientenes behov må alltid komme foran sterke økonomiske aktørers behov. Det er grenser for hvor mange legemidler pasientene har bruk for i samme terapeutiske gruppe.

En forsøksprotokoll som legges frem for en forskningsetisk komité må opplyses tilstrekkelig i søknaden slik at komiteen kan vurdere opplegg og utførelse på en korrekt og grundig måte. Helsinkideklarasjonen omtaler dette i § 13. Kvalitetskravene til nøyaktighet i søknaden bør ikke være satt lavere enn ved publisering av resultater. Samme ryddighet bør forventes ved andre type søknader som søknad om finansiell støtte, biobanker etc.

⁷⁹ Forskningsetiske komiteer <http://www.etikkom.no/REK/utvidetVeil/protokollen> hentet 02OKT2006

Oppdragsforskning må bevare sin uavhengighet når det gjelder analyse og publisering av resultater. I Helsinkideklarasjonens § 27 vises det til forskernes forpliktelse til å bevare resultatenes nøyaktighet og at både negative og positive resultater skal publiseres.

Den vitenskapelige verdien av forsøket må avveies ikke bare opp mot nytte og risiko for pasienten, men også den samfunnmessige nytteverdien mot en eventuell belastning for samfunnet. Skjer forskningen på sykehusavdelinger uten nok ressurser må det vurderes hvilke type prosjekt offentlige sykehus skal bruke sine ressurser til. Ved oppdragsforskning vil den vitenskapelige problemstillingen kunne komme i interessekonflikt med sterke økonomiske aktører som ønsker en spesiell vinkling på prosjektet som ikke alltid lar seg forene med god vitenskap. Eksempler her er enkelte typer markedsføringsstudier uten klar vitenskapelig målsetting eller urimelige studiedesign mot placebo når det finnes gode alternative legemidler som kan brukes som komparatorer.

6.6 Regulatoriske krav

REK sier i veiledingen til søknadsskjemaets punkt 16 at bruk av placebo må begrunnes på bakgrunn av etiske innvendinger som kan reises mot placebo. Vitenskapelige krav til gullstandard og regulatoriske krav fra legemiddelmyndigheter må komme i andre rekke. Søkeren kan ikke dekke seg bak regulatoriske krav, men heller i samarbeid med forskningsetiske komiteer og legemiddelmyndigheter komme frem til en løsning som involverte parter kan akseptere.

7. ULIKE TYPER STUDIEDESIGN MED PLACEBO SOM KOMPARATOR

7.1 *Tre-armede studier*

En tre-armet studie har i tillegg til det nye legemiddelet som prøves ut en placebo-arm og en aktiv komparator (beste tilgjengelige behandling). Vanligvis er den aktive komparator den etablerte behandlingen for denne type pasienter. Fordelen med en tre-armet studie er at den gir mer informasjon enn studier hvor det bare brukes en placebo-arm eller en aktiv komparator. Man kan vise hvordan den nye behandlingen står i forhold til den etablerte behandlingen og man får samtidig evaluert hvordan ny behandling og etablert behandling er i forhold til placebo. Har man god evidens for etablert behandling bør man ta bort placebo-armen, er man i tvil om evidens for etablert behandling må man ha en placebo-arm. Prisen man betaler for en tre-armet studier er at flere pasienter må inngå i forsøket, men den gir vesentlig mer informasjon enn en to-armet studie om det er usikkerhet knyttet til etablert behandling.

Et slikt studiedesign vil fange opp det beste i det tradisjonelle europeiske synet med bruk av aktiv komparator og det amerikanske synet med bruk av placebo som komparator. Har man dårlig evidens for den aktive komparatoren som brukes kan man komme feil ut og faktisk fortsette å bruke nesten uvirksom medisin. Bruker man bare en placebo-arm vet man ingen ting om hvordan det nye legemiddelet er i forhold til etablert behandling. Dette forholdet er både for pasienter, behandler og samfunn det aller viktigste å få vite om nye behandlingsregimer. Et tre-armet studiedesign er også egnet til dose-respons studier hvor man kan teste ulike doser av det nye legemiddelet mot placebo og aktiv komparator for å finne den optimale dosen.

En amerikansk studie har sett på placeborespons i depresjonsstudier publisert i perioden 1981 til 2000. Totalt ble 75 studier vurdert. Placeboresponsen var variabel og den har økt signifikant de senere år.⁸⁰ Artikkelen er kommentert av professor Eva Skovlund ved Seksjon for medisinsk statistikk, Universitetet i Oslo. Responsraten øker omtrent like mye over tid for både placebo og aktiv behandling noe som indikerer at populasjonen inkludert i studiene har

⁸⁰ Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo Response in Studies of Major Depression: Variable, Substantial, and Growing. JAMA 2002; 287:1840-7

endret seg. Verken bruk av historiske kontroller eller å sammenligne to aktive medikamenter er tilstrekkelig. Ifølge Skovlund er den beste måten er å benytte tre behandlingsgruppe med henholdsvis nytt legemiddel, standardbehandling og placebo.⁸¹

7.2 Add-on studier

Ved add-on studier gis det nye legemidler eller placebo i tillegg til standard behandling. Fordelen er at ingen pasienter får dårligere behandling enn de i utgangspunktet ville ha fått. Typiske områder hvor dette studiedesignet kan brukes er ved legemidler mot kreft og epilepsi.

7.3 Early escape studier

Ved early-escape studier går pasienter ut av studien når det viser seg at terapien ikke er effektiv nok. Det er viktig på forhånd å definere kriterier som må til før pasienten går ut av studien. Dette vil fungere best hvor man kan foreta objektive målinger som blodtrykksmålinger og ikke like godt hvor man har subjektive vurderinger som for eksempel smerte. Ved vanskelig målbare kriterier og subjektive vurderinger kan relasjonen mellom pasient og lege kunne få uheldige konsekvenser. Pasienten kan tenkes å ikke ønske å skuffe sin lege og heller bite tennene sammen i stedet for å gå ut av utprøvingen for å få bedre smertebehandling.

7.4 Factorial design

Factorial design kan brukes til å undersøke flere doser av utprøvningslegemiddelet som monoterapi og i kombinasjon med flere ulike doser av andre legemidler. En slik studie kan studere en rekke ulike kombinasjoner og placebo kan inngå i en av armene. Slike studier er vanlig i utprøving av legemidler mot høyt blodtrykk.⁸² Dette er et studiedesign med fordel kunne vært brukt i større utstrekning.⁸³

⁸¹ Hem E. Betydelig placeboeffekt ved depresjon. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 16: 122

⁸² Choice of Control Group in Clinical Trials <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/036496en.pdf> hentet 06OKT2006

⁸³ Pocock SJ. Clinical Trials A Practical Approach. John Wiley & Sons 1983: 110

7.5 Cross-over

I en cross-over studie sammenlignes ulike behandlinger gitt til samme pasient. Typisk gis det to behandlinger etter hverandre, ofte med en utvaskingsperiode mellom behandlingene.

Slumpen avgjør hvilken behandling pasienten får først. Fordelen her er at klarer seg med færre pasienter. Det egner seg ofte best for evaluering av effekt hvor man studerer lindring av symptomer over et kortere tidsrom.⁸⁴

⁸⁴ Ibid, 141

8. SØKNADER TIL FORSKNINGSETISKE KOMITEER

8.1 *Klassifisering av søknader*

Under er et forsøk på å oversette og konkretisere bruk av placebo punktvis i klassifiseringsarbeidet som følger arkivgjennomgangen. Listen er ikke uttømmende og det vil være unntak og grensetilfeller som på listen like gjerne kan klassifiseres på mer enn et sted, spesielt under gruppen ”Placebo kan brukes” og ”Tvil om bruk av placebo”. CIOMS sine anbefalinger er bevisst satt opp begge steder for å vise spennet.

Placebo kan brukes når:

- Ingen aktive komparatorer finnes.
- Når tilbakeholdelse av den beste behandlingen bare vil føre til midlertidig ubehag og ingen alvorlige konsekvenser (CIOMS).
- Når en komparativ studie av to behandlinger ikke vil kunne gi holdbare vitenskapelige resultater (CIOMS).
- Studier av kort varighet, minimal risiko, lite antall pasienter, utprøvende studier i tidlig fase og med tett oppfølging av pasientene. Typiske sykdommer vil f. eks være benign prostata hypertrofi (BPH), ereksjonssvikt, allergi, enkelte typer hypertensjonstudier.
- Når pasienten er informert om tilgjengelige behandlingsalternativer og eventuelle konsekvenser ved å utsette behandlingen.
- Deltakelse er frivillig og kan avbrytes når som helst.
- Eventuell risiko ved bruk av placebo er forsøkt minimert ved tett oppfølging eller redusert tidsperiode placebo brukes.
- Tilbakeholdelse av behandling i forbindelse med placebo ”wash-out” før selve studien starter må brukes med forsiktighet (f.eks depresjonsstudier).
- Som tredje arm spesielt om det er tvil om hva som er etablert beste behandling eller tvil om evidens bak etablert beste behandling.
- Når medisinsk effekt av etablerte legemidler har usikker dokumentasjon, et eksempel her er selvbegrensende, ikke livstruende infeksjoner (f. eks luftveisinfeksjoner).
- Utprøving av tilleggsbehandling (”add-on”).

- Rescue medication er tilgjengelig (f.eks. migrenestudier).

Placebo må av og til brukes for å blinde studien slik at alle behandlingsarmene ser like ut for pasient og behandlende lege. Dette påvirker ikke behandlingen utover det blir flere tabletter å håndtere for pasienten. Placebobruken kan her ikke klassifiseres som placebokontrollert, men kun et hjelpemiddel i blindingsprosessen.

Tvil om bruk av placebo, kan av og til brukes

- Når det er mangelfull dokumentasjon bak etablert bruk (f.eks. antibiotika).
- Når det mangelfull dokumentasjon omkring reell bruk, men ikke klar og formell indikasjon for legemiddelet.
- Når tilgjengelig behandling er så toksisk eller ubehagelig at pasientene ikke ønsker å motta behandlingen.
- Når tilbakeholdelse av den beste behandlingen bare vil føre til midlertidig ubehag og ingen alvorlige konsekvenser (CIOMS).
- Når en komparativ studie av to behandlinger ikke vil kunne gi holdbare vitenskapelige resultater (CIOMS).
- Langtidsstudier med placebo.
- Bruk av Data and Safety Monitoring Board (DSMB) som kan stoppe studien prematurt om nødvendig. Retningslinjer og stopp regler må foreligge.

Ikke placebobruk

- Når det finnes god og tilgjengelig sammenlignende behandling og studien vil kunne gi vitenskapelig holdbare resultater.
- Når tilgjengelig behandling kan dokumentere forebygging av alvorlig skade på pasienten, som dødsfall eller irreversible skader.
- Post-marketing studier (hovedregel ifølge REK⁸⁵).
- Langtidsstudier med placebo.
- Ikke placebobruk som eneste komparator når økonomiske grunner eller patentforlengelser er hovedagenda bak design av studien.

⁸⁵ Forskningsetiske komiteer <http://www.etikkom.no/retningslinjer/KlinUtLegemidler> hentet 18MAR2006

8.2 Katalogisering av søknader til REK Øst og REK Sør i 2005

Det kongelige kunnskapsdepartement, Forskningsavdelingen, gav 9. januar 2006 innsyn i arkivene til de regionale komiteer for medisinsk forskningsetikk, REK Øst og REK Sør for årene 2004 og 2005. År 2005 viste seg å ha et stort nok utvalg av studier og det er ikke sett på søknader fra 2004 som var den planlagte reserveløsningen for eventuell utvidelse av søknadsgjennomgangen. Det inngår ikke følsomme opplysninger om pasienter i materialet.

Alle søknadsskjemaene fra 2005 finnes i en sentral database og det ble her søkt på ordet ”placebo” under REK Øst og REK Sør. Totalt gav dette 78 treff hvorav de fleste treff var legemiddelutprøvinger. Alle 78 søknadene ble gjennomgått og av disse ble 24 studier eliminert fordelt på følgende grupper: medisinsk utstyr (1), akupressur (1), kosttilskudd (6, men inkludert en dobbeltregistrering), studier hvor placebo kun er brukt for å opprettholde blindingen av studien (6) samt studier hvor ordet ”placebo” ble fanget opp av søket (10). Disse er merket med rødt i Vedlegg 4.

Studiene hvor ”placebo” kun ble fanget opp av søket eller placebo kun er brukt for å opprettholde blindingen er farget rødt i tabellen siden det her ikke er brukt placebo som komparator og utgår fra de studiene utvalget foretas fra. Et spesialtilfelle hvor placebo blir brukt for å opprettholde blindingen vil bli kommentert separat (REK 2005.1.0640). Det gjensto da en kjerne på 54 studier hvorav en er ført to ganger. Disse ble katalogisert etter tabellen i Vedlegg 4 for å få en oversikt over studietyper og for på en systematisk måte forsøke å velge studier etter kriteriene fra de foregående sidene. Kun et fåtall manglet sporadisk data for komplett ifylling av tabellen.

Det skulle være rimelig å anta at søkestrategien og den påfølgende katalogisering skulle ha fanget opp alle studiene det er relevant å foreta et utvalg fra. Katalogiseringen er primært gjort for dels å få oversikt over studiene på en systematisk måte, dels som hjelp i å velge studier som vil bli kommentert grundigere. Under utvelgelsesprosessen er det lagt vekt på å finne representative studier for flere typer bruk av placebo. Dette inkluderer:

- studier av både kort og lang varighet

- studier hvor ny behandling gis i tillegg til standard behandling
- aktive tiltak gjort for å redusere bruken av placebo
- studier på barn og unge
- studier på eldre
- fase studien er i
- studier hvor den forventede placeboeffekten er stor
- studier med samtidig bruk av placebo og aktiv komparator
- studier med bruk av "rescue medication"
- studier hvor placebobruk med fordel kunne vært revurdert

Flere studier kan klassifiseres under flere av disse kriteriene. Utvalget er for lite til å se på en eventuell forskjell mellom behandling av søknader i REK Øst eller Sør. Det er forsøkt å gjøre utvalget representativt med hensyn til en rimelig fordeling mellom aktørene, først og fremst det som gjøres i regi av farmasøytiske industri og helseforetak. Studiene er merket med grønt i Vedlegg 4.

I REKs årsmelding fra 2004 fremgår det at REK Øst fikk 81 søknader om legemiddelutprøvinger og REK Sør 61 søknader. Totalt fikk REKene 198 søknader om legemiddelutprøvinger og andelen REK Øst og Sør fikk er på hele 71%. REKs årsmelding for 2005 angir ikke antall legemiddelutprøvinger, men antall søknader til Statens legemiddelverket vært omkring 200 de siste årene.⁸⁶

Statens legemiddelverk mottok i 2005 totalt 194 studier.⁸⁷

Fase	Sponsor fra industri	Utprøver som sponsor	Totalt
<i>1</i>	3	2	5
2	33	14	47
3	84	12	96
4	20	23	43
<i>ikke angitt</i>	4	6	10
Sum	139	55	194

⁸⁶ LMI Tall og fakta http://www.lmi.no/tf/2006/files/norsk/tall_og_fakta_2006.pdf hentet 06OKT2006: 78

⁸⁷ Statens legemiddelverk http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_19203.aspx hentet 11APR2006

Kopier av alle 78 søknader som søket fanget opp ble gjennomgått. Søknadsskjemaene er komprimert og sortert på følgende parametere i Vedlegg 4:

1. **REK studienummer**, eks. 2.2005.2564. 2 viser til REK Sør, 1 til REK Øst, 2005 viser årstall og siste siffergruppe er løpenummer.
2. Som **Studiebeskrivelse** er det benyttet forskningsprosjektets tittel fra søknadsskjemaet
3. **Fase** studien er i. Fase 1 omfatter human farmakologi med første dose til menneske, få pasienter (typisk 50-150 pasienter). Fase 2 er terapeutisk eksplorativ, finne riktig dose, 100-200 pasienter. Fase 3 er terapeutisk bekreftende studier med 500-5000 pasienter og ser på bl.a. sikkerhet og effektivitet på den aktuelle sykdommen. Fase 4 undersøker bl.a. terapeutisk bruk etter at legemiddelet er godkjent.⁸⁸
4. **Legemiddel** undersøkt. Ofte brukes firmakoder i tidlige fase før legemiddelet får navn
5. **Indikasjon** undersøkt
6. **Komparator**: placebo og evt. andre sammenligningspreparater
7. **Andel placebo** – andel av pasientene som får placebo
8. **Lengde**: tid pasienten får blindet legemiddel eller placebo,
9. **Wash-out**, tid pasienten helt eller delvis ikke får behandling fra screening til studieoppstart.
10. **Pasientantall**
11. **Sponsor**: firma, helseforetak etc. som står bak studien

8.3 REK etisk vurdering av forskningsprosjekt

I beskrivelsen og vurderingen av forskningsprosjektene under er REKs skjema for etisk vurdering av forskningsprosjekt brukt som viktigste informasjonskilde. Disse er innhentet med tilgang fra NEM (Den nasjonale forskningsetiske komite for medisin) sin database 27. mars 2006. Forsøksprotokoll, pasientinformasjon og korrespondanse er innhentet i REK Øst og Sør sine arkiver 23. juni 2006. Disse er brukt for å supplere REKs skjema for etisk vurdering av forskningsprosjekt. I noen tilfeller er det konsultert litteraturreferanser som er oppgitt i dette skjemaet. Investigator Reference Manual/Investigator Brochure som er vedlagt

⁸⁸ Statens legemiddelverk http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_19204.aspx hentet 11APR2006

søknadene er ikke benyttet. Tillatelse til innsyn i REKs arkiv er gitt av Det kongelige kunnskapsdepartement 9. januar 2006.

I vurderingen som følger vil det forsøkes anvendt samme tilnærming som Helsinkideklarasjonen, CIOMS og REK står for.

Et av de springende hovedpunkt vil være hva som er den beste behandlingen som er i bruk. Her vil det alltid være ulike meninger. Gullstandard er et begrep som ofte brukes. Min tolkning er at det da dreier seg om en etablert behandling som de fleste er enig i er den beste. Å bruke betegnelsen gullstandard om placebo virker da helt urimelig, det er noe man i enkelte situasjoner kan ta i bruk som komparator når man ikke har en gullstandard. Ofte er det flere mulige behandlinger og en rimelig grei tilnærming vil være den behandling som brukes mest. Det ideelle er om legemiddelet som brukes som komparator ikke bare er en etablert og mye brukt behandling, men at den også har formell indikasjon for sykdommen som behandles. Det vil ikke alltid være tilfelle. Andre ganger vil legemiddelet ha formell indikasjon, men er i relativt lite bruk. For å få indikasjon må det imidlertid foreligge studier som viser at legemiddelet har effekt og at nytten er større enn risikoen for pasientene.⁸⁹

Oftest er det innehaver av legemiddelets markedsføringstillatelse (MT) som søker om nye indikasjoner, men myndighetene kan på eget initiativ innvilge nye indikasjoner om det er studier som kan dokumenterer dette.⁹⁰ Det vil kreve noe arbeid å få en ny indikasjon og initiativtaker vil vanligvis ønske å få noe igjen for dette.

Alle studiene som er valgt ut her for nærmere vurdering følger vanlige prinsipper for randomisering (behandling allokert ved loddtrekning) og studiene er dobbelt blinde for å hindre pasient og lege bias. Det finnes noen få unntak i langtidsstudier hvor behandlingen mister blindingen et stykke ut i behandlingsperioden.

Utvalget av studier er gjort på grunnlag oversikten laget i Excel. Det er tilstrebet å finne et mest mulig representativt utvalg av studier for å illustrere gode og ikke fullt så gode måter placebo kan brukes på i kliniske utprøvinger. Utvalget på 10 studier er for lite til å

⁸⁹ Statens legemiddelverk http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_17885.aspx hentet 18JUL2006

⁹⁰ Statens legemiddelverk http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_19819.aspx hentet 26JUL2006

kvantifisere hvor stor andelen er av gode eller dårlige studier. Hensikten er å bruke eksemplene for å vise et mulig forbedringspotensiale i de ulike prosjektene og å fremheve gode eksempler på akseptabel bruk av placebo innenfor rammene av de metodene man har i dag.

Hver enkel studie er omtalt under REK nummer og forskningsprosjektets tittel fulgt av underavsnittene *aktuell pasientgruppe*, kort oppsummering av *studieopplegg* og *etisk vurdering*.

8.3.1 REK 1.2005.0491, osteoporose

En randomisert, dobbeltblind, placebo kontrollert studie for å evaluere sikkerhet, tolerabilitet og effekt av L-001037536 (Cathepsin-K hemmer) i behandlingen av postmenopausale kvinner med osteoporose.

Aktuell pasientgruppe: Kvinner med osteoporose (benskjørhet). Sykdommen er i pasientinformasjonen beskrevet som en skjelettsykdom som karakteriseres av lav benmasse og redusert knokkelstyrke pga redusert benvev. Sykdommen gir høy risiko for å få benbrudd og risiko øker med økende alder.

Studieopplegg: Studien er en fase 2B studie (terapeutisk eksplorativ) og går over 12 måneder fulgt av en 12 måneders forlengelsesstudie, total studievarighet blir 24 måneder for de som fullfører hele studien. Det brukes 4 ulike doser (3, 10, 25 og 50mg) av utprøvningslegemiddelet L-001037536 som sammenlignes mot placebo. 375 pasienter inngår i studiens første 12 måneders periode (75 pasienter per gruppe). Det forventes et frafall på ca 10 % i første 12 månedersperiode og nye 10 % frafall i andre 12 månedersperiode. Det blir da ca 60 pasienter igjen i hver gruppe for sluttanalysen.

Både hovedstudien på 12 måneder og forlengelsesstudien på 12 måneder har placebokontroll. De pasientene som inkluderes er tidligere ubehandlet, men allerede ved randomisering ekskluderes pasienter med for lav BMD (Bone Mineral Density/benmineraltetthet) og som eventuelt ville trenge aktiv behandling før studiens slutt.

Søker hevder at det må brukes placebo for å måle sikkerhet, tolerabilitet og doserelatert effekt av utprøvningslegemiddelet. Pasienter som mister for mye benmasse under studien vil bli tatt ut av studien og bli gitt behandling med et registrert legemiddel mot osteoporose etter gjeldende retningslinjer. Studien vil ifølge søknaden kunne gi nyttig kunnskap om effekt og sikkerhet for en ny medikamentgruppe til behandling av postmenopausale kvinner med osteoporose.

Det eneste argumentet i søknaden for placebo-bruk er at det anses nødvendig og at ”alle utprøvinger av medikamenter for bruk mot osteoporose har vært placebokontrollerte studier”. Dette argumentet kan neppe karakteriseres som tungtveiende, spesielt ikke når flere av studiene det indirekte vises til er noen år gamle og må ha vært gjennomført under Helsinkideklarasjonens versjoner fra 1989, 1996 og 2000. Aksepten for bruk av placebo har i denne perioden endret seg til å bli mer restriktiv.

REK var usikker på flere aspekter ved denne studien og kontaktet en fagkyndig for ytterligere å belyse saken. To av spørsmålene var direkte eller indirekte knyttet til bruken av placebo. Et spørsmål går på bruken av de laveste 2 dosene som kan være så lave at det nærmeste kan bli å betrakte som placebo. Den fagkyndige ønsker mer data fra firmaet for å ha bedre grunnlag for å kunne uttale seg. Dette ser ikke ut til å ha bli fulgt opp. I pasientinformasjonen nevnes det at 1 av 5 vil få placebo, derimot sies det intet om at de laveste dosene vil kunne gi dårlig effekt.

Hovedspørsmålet er om en vurdering av bruk av placebo som sammenligningspreparat istedenfor etablert behandling. Inklusjonskriteriet for bentetthetsmåling er T-skår mellom -2.0 og -3.5 samt ikke hatt brudd. Den fagkyndige mener placebo er uproblematisk for kvinner med T-skår i den lavere delen av skalaen (mellom -2.0 og -2.5). For de med T-skår i den høyere del av skalaen (mellom -2.5 og -3.5) er bildet noe mindre klart pga det finnes tre kilder som oppfattes som ”offisiell” når det gjelder medikamentell behandling av osteoporose i Norge. To av disse kildene gir støtte for den fagkyndiges konklusjon om at det ikke er uetisk å inkludere en placebogruppe i studien.

Det er ikke uvanlig at en tidlig fase studie som dette sammenlignes mot placebo, det som er uvanlig her er den lange perioden studien går over. Videre er det vanlig med frafall av pasienter under en studie, pasientene kan trekke seg uten å angi grunn. Typiske grunner vil

være sosiale forhold, flytting, bivirkninger, mangel på effekt, for mange tidkrevende besøk etc. Generelt sett er pasienter som deltar i kliniske studier godt ivaretatt og blir ofte motivert til å fullføre. Dette er viktig for å få mest mulig ut av de dataene studien genererer.

I tillegg til at studien går over to år kun med placebokontroll trekker det ned at studien ikke har en arm med etablert behandling som komparator. Uansett hvordan man tolker ”midlertidig ubehag” i CIOMS retningslinjer blir en studie over to år for lang. Den vanligste behandlingen av osteoporose er bruk av bisfosfonater. Det mest brukte er alendronat som er utviklet av det samme firma som står bak denne studien. Både utprøvningsmedisinen og den mest brukte behandlingen doseres en gang ukentlig og det skulle på en rimelig og grei måte være mulig å inkludere en arm med aktiv kontroll. Det er ikke begrunnet hvorfor en aktiv kontroll er ekskludert, kun argumentet at placebo alltid har vært benyttet ved tidligere utprøvinger.

Ut fra gjeldende Helsinkideklarasjon og CIOMS retningslinjer kan jeg ikke se at det er begrunnet på en akseptabel måte at placebo kan brukes som sammenligningspreparat som beskrevet her når det finnes et etablert behandling som på en enkel måte kunne ha inngått i en av behandlingsarmene. Det er av mye større interesse både for pasienten (primært) og samfunnet (sekundært) å finne ut hva nytten av den nye medisinen er i forhold til etablert behandling enn til placebo. Alternativt må det en vesentlig bedre begrunnelse til for hvorfor en etablert behandling ikke kan brukes som sammenligningspreparat. Det er heller ikke tatt aktive skritt for å redusere bruken av placebo i design av den kliniske utprøvingen.

REKs vurdering: ”På bakgrunn av konsulentuttalelsen og komiteens vurdering finner komiteen at prosjektet kan tilrås gjennomført.”

Kommentar: REK har ikke fulgt opp kommentarene til den fagkyndige som ble konsultert. Han ønsket mer data fra firmaet for å ha bedre grunnlag for å kunne uttale seg. Med andre ord: han var ikke helt komfortabel med vurderingen han gav REK. Studien med det designet og den begrunnelsen som er anvendt burde ikke ha blitt godkjent da prinsippene nedfelt både i Helsinkideklarasjonen og CIOMS brytes. Med enkle midler kunne man fått et bedre design, for eksempel en tre-armet studie, noe som ville ha gitt verdifull informasjon om hvordan den nye behandlingen er i forhold til etablert behandling.

8.3.2 REK 1.2005.0723, lokalbedøvelse

Lokalbedøvelse i sårhulen etter brystrekonstruksjoner.

Aktuell pasientgruppe: Kvinner operert for brystkreft hvor hele brystet må fjernes og hvor pasienten ønsker å få rekonstruert et nytt bryst. Metoden som brukes her er å flytte en lapp fra magen til brystet. Sårhulen på magen medfører erfaringsmessig en del postoperative smerter.

Studieopplegg: Alle pasientene som deltar får standard behandling for anestesi, kirurgi og smertebehandling. Dette inkluderer paracetamol, diclofenac og oxycontin/oxycontin (opioider) som smertestillende og en enkeltdose med deksametason (kortikosteroid). Det nye er at man under avslutningen av operasjonen legger inn en tynn bøyelig plastslange (kateter) i såret. Denne kan brukes til å fylle på med lokalanestetikumet bupivacain (Marcain) eller saltvann hver tredje time i tre døgn. En reduksjon av de postoperative smertene vil gjøre det mulig å mobilisere pasienten raskere noe som er viktig for å redusere venetromboser. Kateteret fjernes smertefritt etter tre dager. En mindre pilotstudie er utført med lovende resultater. Totalt skal det her inkluderes 40 pasienter, hvorav halvparten etter loddtrekning får saltvann.

Etisk vurdering: Ifølge Helsinkideklarasjonen skal en ny metode prøves mot de beste terapeutiske metoder som er i bruk. Her brukes standard behandling i bunn som grunnbehandling for alle. Det nye er at man forsøker å gi en ny behandling i tillegg til standard behandling. Ingen etablert behandling holdes tilbake. De pasientene som får placebo får ikke dårligere behandling enn de ellers ville ha fått. De som får utprøvingslegemiddelet får et legemiddel som har få bivirkninger og med mulige terapeutiske tilleggseffekter. Ved et positivt resultat vil mange andre tilsvarende pasienter få nytte av den nye smertestillende behandlingen. Ved å gjøre dette på en kontrollerbar måte på et lite antall pasienter kan man også få dokumentasjon for et evt. nytt behandlingsregime.

REKs vurdering: ”Komiteen har ingen innvendinger mot at prosjektet blir gjennomført.”

Kommentar: Studien er prisverdig enkel i sin struktur og prosjektleder har begrunnet bruk av placebo og hensikten med studien på en enkel og ryddig måte. Fremtidige pasienter vil kunne få stor nytte av resultatene, alternativt har de vært med på å fastslå om det gir terapeutisk

tilleggseffekt eller ikke. Bruk av et add-on design virker fornuftig og REKs vurdering sammenfaller med min vurdering.

8.3.3. REK 1.2005.0791, slitasjegikt

En multisenter, dobbel-blind, dobbel-dummy, randomisert, placebo/aktiv-kontrollert, parallellgruppe-, fase III-studie, for å evaluere effekt og sikkerhet ved bruk av GW406381 1 mg, 5mg, 10 mg, 25 mg og 50 mg én gang daglig hos pasienter med slitasjegikt i kneet over en 12-ukers behandlingsperiode.

Aktuell pasientgruppe: Pasienter med slitasjegikt. Slitasjegikt er ifølge søknaden den vanligste årsaken til uførhet blant eldre mennesker i industrilandene og hovedformålet med studien er å redusere smerte og forbedre funksjonsevnen.

Studieopplegg: Studien er av relativ kort varighet og går over 12 uker og er i fase 3. Formålet er å bestemme den optimale terapeutiske dosen (dosene) for videre kliniske studier med slitasjegikt i kneet. Pasientene må ha hatt diagnosen i minst 3 måneder før inklusjon i studien. Pasientene må fylle kliniske og radiografiske kriterier for primær artrose i kneet slik de er definert av "American College of Rheumatology" (ACR). I tillegg stilles de ytterligere noen krav, bl.a. at pasienten har vært behandlet enten NSAID (Non Steroidal Anti Inflammatory Drug) eller COX 2 (cyclooxygenase 2) hemmere i 4-ukersperioden før inklusjon i studien.

Legemiddelet under utprøving er en såkalt COX 2 hemmer og det er kjent at andre legemidler i denne gruppen ikke bør brukes om det foreligger risikofaktorer for hjertekarsykdom. I screeningperioden testes det for dette. Kosttilskudd, naturlegemidler, sovemedisin av typen benzodiazepiner kan fortsatt benyttes om det ble påbegynt 3 måneder eller mer før screeningbesøket om det ikke skjer endringer i bruken, det samme gjelder påbegynt fysioterapiprogram.

Paracetamol kan brukes mot smerte ved behov (rescue medication). Under screening perioden er det ønskelig at eventuelle NSAID eller andre smertestillende medisiner er ute av kroppen og denne "wash-out" perioden varer 5 ganger halveringstiden av det aktuelle medikamentet, men maksimum 2 uker. Halveringstid er den tiden det tar før plasmakonsentrasjonen er redusert til det halve etter det er distribusjonslikevekt av

legemiddelet mellom plasma og vev. Halveringstiden for relevante legemidler varierer fra størrelsesorden 2 timer (ibuprofen) til 50 timer (piroxicam).

Dette er en doseresponsstudie og styrkene av legemiddelet som prøves ut er GW406381 1 mg, 5mg, 10 mg, 25 mg og 50 mg. Det er her ønskelig å fastsette laveste effektive dosen. Dette sammenlignes med et annet legemiddel i samme gruppe, celecoxib, og placebo. Den laveste dosen vil trolig kun ha placebo-effekt. Dette angis i søknaden, men ikke i pasientinformasjonen.

Etisk vurdering: Studien er tre-armet og det nye legemiddelet prøves både mot placebo og mot en av de beste av de terapeutiske metoder som var i bruk i 2005. På tross av turbulensen det har vært omkring bruk av andre COX 2 hemmere pga kardiovaskulære bivirkninger⁹¹ var bruk av celecoxib trolig det beste alternativet som kan brukes som komparator. I tillegg gjennomgår pasienten en nøye kontroll før inklusjon og tett oppfølging under studien.

Placebo kan benyttes selv om det finnes en etablert behandling når tilbakeholdelse bare fører til midlertidig ubehag og ingen alvorlige konsekvenser eller når en komparativ studie av to behandlinger ikke vil kunne gi holdbare vitenskapelige resultater. Her er det snakk om en relativt kort tid, 12 uker. Ved smerter kan "rescue medication" brukes og det skulle normalt ikke få alvorlige konsekvenser for pasienten med den type oppfølging denne studien har.

Metodologisk blir det vanskelig å gjøre en dosefinnende studie uten bruk av placebo. Det er positivt at studien er av kort varighet, det brukes "rescue medication" og at det tas aktive skritt for å redusere bruk av placebo eller perioder uten vanlig medikasjon.

Kun 1 av 7 pasienter får placebo, men det er her nødvendig for å skille medisinsk effekt ut fra placebo effekt ved de laveste dosene. I praksis må dette gjøres for å finne riktig dose og flere pasienter må forventes å bruke den tillatte "rescue medication".

Et positivt virkemiddel ved studien er den initielle utvaskings-perioden hvor det ikke brukes placebo. I tillegg er det benyttet en enkel metode for ytterligere å redusere perioden pasienten

⁹¹ Statens legemiddelverk http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_16811.aspx hentet 28JUL2006

ikke skal bruke sin vanlige medisinerings ved fleksibelt å begrense denne perioden ved koblingen til halveringstid.

Konklusjonen er at dette er nødvendig å bruke placebo og det gjøres på en god måte. Pasientene vil kunne ha nytte av resultatene.

REKs vurdering: ”Komiteen har ingen innvendinger mot at prosjektet blir gjennomført, men forutsetter at bruken av Celebra ikke strider mot de anbefalinger som gis av Statens legemiddelverk.”

Kommentar: Studien er et utmerket eksempel til etterfølgelse for andre tre-armede studier. Både prinsippet for redusert utvaskingsperiode og rescue medication er gjort eksemplarisk. REK har godkjent studien med fornuftige forbehold og har under behandlingen av søknaden tydelig fanget opp usikkerheten omkring bruken av Celebra som komparator.

8.3.4 REK 1.2005.1086, prostataforstørrelse

En randomisert, dobbel-blind, placebo-kontrollert studie - for å se på virkningen av Tamsulosin OCAS 0,4 mg daglig for nattlig vannlatning, - sammenlignet med placebo, for pasienter med urinveisforstyrrelser forårsaket av godartet prostataforstørrelse.

Aktuell pasientgruppe: I pasientinformasjonen spørres det etter pasienter med nedre urinveisplager som er forårsaket av forstørret blærehalskjertel (prostata plager). Den vanlige behandlingen er en avventende holdning (watchfull waiting) for å se om symptomene forbedrer seg eller forverrer seg, evt. en medisin som virker på blærehalskjertelen (prostata) eller en operasjon. Formålet ved studien er å undersøke medisinen tamsulosin OCAS på pasientens urinveissymptomer, spesielt den nattlige vannlatingen. Det forventes at antall vannlatninger samt søvnforstyrrelse pga vannlatingstrang minskes, samt en bedret livskvalitet.

Studieopplegg: Studien går over 12 uker og 1 av 3 pasienter får placebo. De resterende 2 får studiemedisinen. Totalt 1000 pasienter inngår i studien. I søknaden angis det at studien er en fase 3 studie, i studieprotokollen angis det fase 3B/4. Det forventes mer enn normal placeboeffekt. Alle pasientene har en initiell 2 ukers placebo periode før randomisering. I pasientinformasjonen blir pasientene gjort oppmerksom på at alle som er med i studien i en

kort periode vil få placebo. Et av inklusjonskriteriene er at I-PSS score (International Prostate Symptom Score) på ≥ 13 . Høy placeboeffekt vil kunne få noen pasienter under I-PSS 13 ved baseline besøket og de kan da ikke inkluderes i studien.

Etisk vurdering: Det argumenteres i søknaden med at ”det er nødvendig å inkludere en placebogruppe for å få et objektivt og vitenskapelig holdbart vurderingsgrunnlag”. Uten en klar målsetting for forskningen blir det vanskelig å få et objektivt og vitenskapelig vurderingsgrunnlag. Det er ikke gjort noe forsøk for å argumentere mot bruk av et aktivt sammenligningspreparat for å vise at Tamsulosin OCAS skiller seg fra andre legemidler.

I protokollen er det gjengitt resultater fra flere placebokontrollerte studier, hvorav en 12 ukers studie med over 2000 pasienter. Det er også referert til en mindre 8 ukers pilot studie (117 pasienter, 1:1 randomisering placebo og Tamsulosin OCAS). Ut fra det materialet som finnes er det ikke argumentert hvorfor det må gjennomføres enda flere studier for å vise at legemiddelet er bedre enn placebo. Både for pasienter og behandlende lege skulle det være mer enn godt nok dokumentert at denne behandlingen er bedre enn placebo.

Det kan være vanskelig å ha entydig klassifikasjon av studiefaser, men denne ligger meget nær en ren fase 4 / post-marketing studie. Studier med så stort markedsføringspreg bør ikke utsette pasienter for en ikke virksom behandling, selv om placebo effekten kan være stor på denne gruppen pasienter og ”watchfull waiting” er vanlig. Forskning uten klar målsetting bør ikke gjennomføres, evt. velge annen type design som virkelig kan tilføre pasienten fremskritt i medisinsk behandling. REK mener på generelt grunnlag at det er uakseptabelt å bruke placebo i post-marketing studier. Det er gitt markedsføringstillatelse for legemiddelet og det er gitt på forhånd at legemiddelet vil komme ut positivt.

Konklusjonen er at studien ikke kan tilføre noe nytt utover det man allerede vet fra allerede gjennomførte studier. Bruk av et aktivt sammenligningspreparat som en tredje arm ville bedret studiedesignet vesentlig. Studien kan best karakteriseres som en markedsføringsstudie.

REKs vurdering: ”Komiteen har ingen innvendinger mot at prosjektet blir gjennomført.”

Kommentar: REK har utarbeidet retningslinjer for post-marketing studier. I retningslinjene er det en utmerket sjekkliste. Det fremgår ikke om REK har benyttet denne, men under egen

avkrysning ble det nok nei-kryss til at det tydeliggjorde studiens markedsføringspreg. Studien burde ikke ha blitt godkjent med det nåværende design. Et alternativ ville ha vært et tre-armet design.

8.3.5 REK 1.2005.1540, blødende magesår

Esomeprazol IV (80 mg bolus-infusjon gitt i løpet av 30 minutter etterfulgt av en kontinuerlig infusjon på 8 mg/time) gitt i 3 dager for å undersøke forbyggelse av re-blødning hos pasienter som har gjennomgått en vellykket primær gastroskopisk hemostase av et blødende magesår. En randomisert, placebo-kontrollert, dobbel-blind, parallell, prospektiv, internasjonal multi-senter studie. Studiekode D961DC00001

Aktuell pasientgruppe: Pasienter med symptomer på blødende magesår. Etter endoskopisk hemostase av blødningen fra magesåret kan en re-blødning oppstå hos 15-20 % av pasientene. Dødeligheten hos disse pasientene er høy.

Studieopplegg: Legemiddelet som prøves ut gis først 3 dager intravenøst etter vellykket stopping av blødningen av magesåret. Noen pasienter vil i denne 3-dagers perioden få placebo. Andelen som får placebo fremkommer ikke på en tydelig måte for lekfolk i søknadsskjema og er heller ikke lett tilgjengelig i protokollen. Min tolkning er at halvparten av pasientene får placebo. Etter 3 dagers intravenøs behandling gis alle pasientene kapsler med esomeprazol for å sikre at magesåret gror.

Etisk vurdering: Det argumenteres på mange måter grundigere enn vanlig i søknaden for at det må brukes placebo. Det vises tydelig til Helsinkideklarasjonen, og det refereres korrekt til relevant avsnitt (§ 29) og argumenteres for at det ikke finnes en godkjent terapeutisk metode for forebyggelse av re-blødning etter endoskopisk hemostase. Firmaet har søkt råd hos regulatoriske myndigheter i EU (CPMP) og USA (FDA) ved valg av sammenlignings-substans og fått støtte for sin bruk av et placebokontrollert design. FDA er generelt mer positiv til bruk av placebo enn europeiske myndigheter og har som tidligere nevnt forkastet de siste revisjonene av Helsinkideklarasjonen. Det er også angitt to litteraturreferanser i søknaden.

Perioden pasienten kan få placebo er kort, bare 3 dager. Det er imidlertid da faren er størst for re-blødning. Pasienten overvåkes nøye i denne perioden. De som utvikler symptomer på re-blødning vil umiddelbart bli undersøkt og behandlet.

Er da placebo det eneste alternativ? Ifølge Helsinkideklarasjonen skal beste terapeutiske metode som er i bruk anvendes. Det finnes andre legemidler som kan brukes som behandlingsalternativer for forebygging av re-blødning, bla. ranitidin som er en H₂ reseptor antagonist og som ifølge søknaden ble godkjent for dette i Tyskland og Frankrike. Det vises ikke til hvor stor bruken kan være eller hva som er relevant dosering, bare at ranitidin ikke er tatt i rutinemessig bruk. Det er heller ikke kommentert hva som eventuelt er galt med dokumentasjonen som er brukt for å få indikasjon for magesårbehandling for ranitidin i Tyskland og Frankrike.

Ved to litteraturreferanser vises det til studier som skal forklare hvorfor ranitidin ikke er tatt i rutinemessig bruk, ”en stor studie av Walt et al fra 1992” som konkluderte med manglende effekt av ranitidin på denne type pasienter. Ved litteratursøk på ”Walt” og ”ranitine” (engelsk bokstaverings) ble det kun funnet en publikasjon fra 1992: Kendall, Gibson & Walt, 1992.⁹²

Studien som ble funnet er gjort på 18 (atten) friske frivillige. Det er en treveis studie hvor farmakokinetikken til indometacin (NSAID som ofte kan gi mage-tarm bivirkninger, inkludert magesår) undersøkes ved samtidig behandling med misoprostol (brukes til å forebygge magesår ved samtidig behandling av NSAIDs som indometacin), ranitidin og placebo. Alle pasientene får indometacin i 8 dager i 3 perioder. I hver av periodene gis det samtidig misoprostol, ranitidin eller placebo. Det er minst 7 dagers pause mellom hver periode. Deltakerne fører dagbok over mage-tarm problemer som oppstår (smerter, kramper, sure oppstøt eller kvalme). Frekvens av mage-tarm symptomer var signifikant bedre under misoprostol perioden.

I de fleste øyne kan neppe en studie på 18 friske frivillige beskrives som ”en stor studie”. På det beste kan den beskrives som en liten pilotstudie. Studien er gjort rimelig fjernt fra den kliniske hverdag og å bruke studiens konklusjon som en av hovedgrunnene til at ranitidin har manglende effekt ved blødende magesår virker søkt. I studie-modellen som ble brukt

⁹² Kendall MJ, Gibson R, Walt RP. Co-administration of misoprostol or ranitidine with indomethacin: effects on pharmacokinetics, abdominal symptoms and bowel habit. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1992; 6: 437-446

fremprovoserte indometacin mage-tarmproblemer som smerter, kramper, sure oppstøt eller kvalme. Ingen av deltakerne fikk magesår og ingen av deltakerne var pasienter, men friske frivillige.

Måten studien brukes på i søknaden fremmer ikke troverdigheten i argumentasjonen for hvorfor ranitidin ikke kan brukes som sammenligningspreparat.

Den andre litteraturreferansen er til en studie som indikerte redusert effekt av ranitidin over tid (Labenz et al, 1997).⁹³ Isolert sett er ikke dette direkte feil. Ser man derimot nærmere på publikasjonen er det utelatt interessante resultater om omeprazol som er brukt som sammenligningspreparat i denne studien. Her kommer omeprazol bedre ut og det konkluderes med at dette er bedre enn ranitidin. Man har da i argumentasjonen i søknaden til den forskningsetiske komiteen mer tiltro til negative resultater i studien enn til positive resultater. Tiltroen er så stor til de negative resultatene at man holder de positive resultatene skjult for den forskningsetiske komiteen.

Studien viser at omeprazol er bedre enn ranitidin. Det normale ville da være å argumentere for å bruke omeprazol som sammenligningspreparat. Alternativet er å argumentere åpenlyst hvorfor man ikke kan bruke omeprazol som sammenligningspreparat. Det blir ingen stor medisinsk nyhet av å vise at omeprazol trolig er bedre behandling enn placebo, alle andre resultater ville være en overraskelse. Det ville uten tvil vært bedre om man kunne vise at dette er bedre enn et legemiddel som tidligere har vært brukt.

Det er her med relativ stor tydelighet vist at forskningsprosjektets søknad dels har vridd informasjon ved å omtale en meget liten studie for stor samt å underslå positive resultater for et potensielt sammenligningspreparat som har stor relevans for den forskningsetiske vurderingen. En presentasjon av informasjon i et slikt format er et brudd på Helsinkideklarasjonen, både på brudd med ”generelt aksepterte vitenskapelige prinsipper” og et brudd på at ”prinsippene i denne deklarasjonen blir fulgt” (§ 11 og § 14, for full tekst se appendiks). Videre hindrer denne type forskning at ”terapeutiske metoder må kontinuerlig etterprøves med hensyn til virkning, effektivitet, tilgjengelighet og kvalitet” (§ 6). Hadde det

⁹³ Labenz J, Peitz U, Leusing C, Tillenburg B, Blum AL, Borsch G. Efficacy of primed infusions with high dose ranitidine and omeprazole to maintain high intragastric pH in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective randomised controlled study. Gut 1997; 40: 36-41

blitt brukt et tre-armet studiedesign med aktiv komparator og placebo kunne man her på en utmerket måte fått etterprøvd ranitidin eller omeprazol sin plass i terapien. Man ville i tillegg fått vite om det nye legemiddelet er bedre enn etablert behandling.

Konklusjonen her er at REKs vurdering er gjort på feil grunnlag og en fornyet vurdering burde være på sin plass.

REKs vurdering: ”Komiteen har ingen innvendinger mot at prosjektet blir gjennomført.”

Kommentar: REK har blitt forledet til å komme med en positiv vurdering av prosjektet. For å unngå denne type søknader i fremtiden bør REK ha en prosedyre for hvordan man håndterer situasjoner hvor det er påkrevet med en fornyet vurdering. Tilsvarende søknader bør gjennomgå en skjerpet vurdering med kritiske antenner. I prinsippet er dette en tildekket post-marketing studie. Ved forsøksvis bruk av REKs sjekklister er antall nei-kryss avhengig av nivået på bransjekunnskapen man har, spesielt kreativitet omkring patenter og markedsandeler. Det er ikke like opplagt at sjekklister vil fange opp den tildekkede markedsføringen. Om søknaden hadde vært gjennomført på en redelig måte ville sjekklister ha fanget opp at dette er en markedsføringsstudie.

8.3.6 REK 2.2005.0051, smertelindring nevralgi

Smertelindrende effekt av AZD4282 ved posttraumatisk nevralgi.

Aktuell pasientgruppe: Pasienter med kroniske nevrologiske smerter som følge av skade på nerver etter operasjoner eller annen ytre skade (posttraumatisk nevralgi).

Studieopplegg: Denne fase 2 studien oppgis å gå over 9 uker. I prinsippet er studien ytterligere 3 uker lenger da den forlenges 3 uker uten vanlige smertestillende medisiner før første studiebesøk. Studien har et crossover design, dvs. at alle pasientene får en periode med legemiddelet AZD4282 og en periode placebo. Hver av disse periodene er på 3 uker og har en ukes utvaskingsperiode mellom disse 3-ukersperiodene. Studien avsluttes med en ukes oppfølging. Alle pasientene får paracetamol eller tramadol som rescue medication. Paracetamol er førstevalg og tramadol andrevalg. Tramadol utleveres bare på forespørsel fra pasient ved nevrologisk smerte eller annen smerte. Det spesielle utleveringskravet på

tramadol fremgår bare av protokollens side 19 og ikke i pasientinformasjon eller søknadsskjema. Rescue medication kan brukes i hele studieperioden. Pasientene blir oppfordret til ikke å bruke rescue medication 24 timer før besøk 5 og 9 som er siste besøk i hver behandlingsperiode. Det er totalt 10 besøk og 60 pasienter ønskes inkludert i studien.

Etisk vurdering: Det argumenteres grundig for placebo-bruken i denne studien ved henvisning til legemiddelmyndigheters retningslinjer. Henvisning til Helsinkideklarasjonen er ikke funnet utover en generell henvisning til at prinsippene vil bli fulgt.

I tidlig fase av utvikling av legemidler er det naturlig å bruke placebo og det henvises spesifikt til EMEAs retningslinjer for behandling av nevropatisk smerte.⁹⁴ Det hevdes i søknaden ”Videre er placebokontroll sterkt anbefalt fra legemiddelmyndighetene” og ”det ikke finnes noe spesifikt middel mot tilstanden”. De samme retningslinjene viser med samme styrke til at det er et økende antall legemidler godkjent for nevropatisk smerte. Disse kan inngå i en tredje arm som sammenligningspreparat, de to andre armene blir da placebo og legemiddelet under utprøving.

EMEAs retningslinjer omtaler også bruk av rescue medication. De fraråder bruk av mer enn en type rescue medication, mens det i denne utprøvingen inngår to ulike alternativer. I søknaden hevdes det at den valgte løsningen er i samsvar med anbefalinger fra EMEA. Så vidt jeg kan se er det et brudd på anbefalingen da både paracetamol og tramadol kan brukes i denne utprøvingen. Bruken av tramadol i denne studien er uklar, det er kun i protokollen det spesifikt sies at denne kun kan utleveres på spesiell forespørsel fra pasienten. At det er et første og andrevalg fremgår ikke av søknadsskjema eller pasientinformasjon.

Studien bruker et cross-over design. Dette reduserer bruken av pasienter i forhold til et design med parallelle grupper samtidig som det gir samme styrke (protokollens s. 27).

På tross av svakheter i søknaden og selektiv og uryddig bruk av EMEAs retningslinjer skulle det kunne være mulig å forsvare et ja til bruk av placebo. Det forutsetter i så fall en ryddigere søknad med bedre og mer korrekt argumentasjon.

⁹⁴ EMEA retningslinjer <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/025203en.pdf> hentet 25JUL2006

Det finnes flere argumenter for å bruke placebo: dette er den første effektstudien på pasienter, det er brukt et studiedesign som reduserer antall pasienter og studien går over relativt kort tid. Pasientene får god oppfølging og det er naturlig å anta at flere av pasientene vil få hjelp av placeboeffekten. Om denne studien blir vellykket er det også naturlig at neste studie har en aktiv komparator. Ifølge EMEAs retningslinjer er det flere kandidater å velge fra.

REKs vurdering: ”Under forutsetning av at prosjektleder tar hensyn til merknadene ovenfor (*anmerking: disse er klart spesifisert og besvart*), tilrår komiteen at studien gjennomføres. Revidert pasientinformasjon sendes komiteen til orientering.”

Kommentar: REKs vurdering kunne trolig ikke blitt annerledes selv om en fagkyndig person hadde blitt konsultert. Den fagkyndige kunne trolig bare kommentert feil i argumentasjonen og anbefalt studien. I prinsippet bør søker få tilbakemelding om uryddig argumentasjon for å hindre gjentakelse i fremtidige søknader. Samtidig kan søker få veiledning om at den neste studien må ha en aktiv komparator, gjerne i et tre-armet studieopplegg.

8.3.7 REK 2.2005.0127/1166, aggresjon ved demens

Oxkarbazepins effekt i behandling av agitasjon og aggresjon ved demens (OBAD)

Aktuell pasientgruppe: Pasientgruppen som inkluderes har demens (hukommelsessvikt) i en alder av 55 år eller eldre. 90% av disse utvikler atferds og psykiatriske symptomer som angst, depresjon og/eller atferdsproblemer som uro, agitasjon og aggresjon (Adferdsmessige og Psykiatriske Symptomer ved Demens, APSD). Klinisk erfaring og publiserte case reports viser at et legemiddel mot epilepsi, okskarbazepin (Trileptal), kan være effektivt i behandlingen.

Studieopplegg: Studien er skal inkludere 96 pasienter innlagt på sykehjem. De skal ha en demenssykdom kjennetegnet ved agitasjon og aggresjon. Studieperioden er kort (8 uker) og 4 ukers oppfølging. Ved agitasjon og aggresjon kan det gis haloperidol (Haldol). Pasientene får miljøterapi og placebo er kjent å gi effekt

Etisk vurdering: Det eneste legemiddelet med godkjenning til å behandle APSD er i følge søker risperidon (Risperdal). Dette står på Statens legemiddelverks liste for legemidler under

særlig overvåkning. Risperidon kan gi økt risiko for akutte cerebrovaskulære hendelser (hjerneslag). Prosjektet har foretatt en risikovurdering og ønsker ikke å bruke dette som sammenligningspreparat da det er forbundet med høy risiko for hjerneslag.

Som alternativ ønsker prosjektet å bruke placebo. Prosjektet anslår at 15% får effekt av placebo og miljøterapi i behandlingsperioden. Som en slags "rescue medication" (mitt ordvalg) kan det gis haloperidol ved akutte, uhåndterbare tilstander av agitasjon og aggresjon. Pasienten følges opp tett av sykehjemslegen og sykepleiere under utprøvningsperioden, legen ser pasienten minst en gang i uken. Ved bruk av okskarbazepin er det ofte individuell doseanpassning. Siden dette er en placebokontrollert studie er ikke dette mulig. For å finne et rimelig doseringsregime er nevrolog og spesialist i klinisk farmakologi konsultert.

Utprøvingen er av kort varighet på et område det ikke finnes god behandling for en stor pasientgruppe (10 000 pasienter i Norge). Lidelsen er alvorlig og det er ikke mulig å helbrede den. Det er delsymptomene agitasjon og aggresjon for APSD pasienter som gir de største problemene for pasient, pårørende og pleiepersonell.

Studien inkluderer pasienter som ikke har full samtykkekompetanse. Slik studien er planlagt endrer dette ikke vurderingen for bruk av placebo.

Konklusjonen er at det synes forsvarlig å bruke placebo i henhold til Helsinkideklarasjonen. Det er ikke et naturlig sammenligningspreparat som kan anbefales, lidelsen er alvorlig og pasientene vil få nytte av et eventuelt positivt resultat. Studien er av kort varighet og pasienten har tett oppfølging. Det mulig å bruke Haldol i akutte tilfeller.

REKs vurdering: "Komiteen tilrår at prosjektet gjennomføres og at forskningsbiobank opprettes."

Kommentar: Prosjektleder og REK har håndtert denne søknaden på en ryddig måte. Prosjektleder har sendt søknaden til REK sør da veileder for prosjektet er leder av REK øst. Konklusjonen virker gjennomarbeidet etter flere spørsmål er besvart tilfredstillende.

8.3.8 REK 2.2005.0507, familiær hyperkolesterolemi

Effekt, sikkerhet og toleranse av ezetimib gitt sammen med simvastatin til behandling av barn og unge med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (Protokoll nr. P02579 - EudraCT nr. 2004-002627-40).

Aktuell pasientgruppe: Barn og unge med arvelig høyt kolesterol (heterozygot familiær hyperkolesterolemi) som behandles med ezetimib og simvastatin hvor det ønskes å oppnå en større reduksjon i LDL-kolesterol enn barn og unge som bare behandles med simvastatin. Ubehandlet kan dette på lang sikt føre til økte fettavleiringer i blodårene (aterosklerose) som igjen kan føre til hjertesykdom eller slag. Aktuell aldersgruppe er 10-17 år

Studieopplegg: Studien er en internasjonal multisenterstudie og 210 barn og unge skal inkluderes. Alle får aktiv behandling. Flertallet av pasientene antas å være ubehandlet, men de som er behandlet må først gjennom en utvaskingsperiode på 5 uker der alle får placebo. Studien har 3 trinn etter utvasking. Trinn 1 er placebo og simvastatin 10, 20 eller 40mg som sammenlignes med ezetimib og simvastatin 10, 20 eller 40 mg. Etter 6 uker begynner trinn 2 hvor alle får simvastatin 40mg og placebo eller ezetimib. Denne fasen går over 27 uker. I trinn 3 er en åpen fase (lege og pasient vet hva som gis) hvor pasienten får ezetimib og simvastatin 10 eller 20 mg. Ved behov kan dosen økes til 40mg simvastatin. Trinn 3 går over 20 uker. Legemidlene virker på ulik måte: simvastatin hemmer kolesterolproduksjon i leveren og ezetimib hemmer absorpsjon av kolesterol fra tarmen. Pasientene får grundig oppfølging.

Etisk vurdering: Et mindretall av pasienter vil nok allerede få statinbehandling og disse må alle gjennom en utvaskingsperiode. Noen av disse igjen vil tidligere ha stått på høyere doser enn det de etter loddtrekning blir allokert til under studien og en pasient som for eksempel tidligere fikk 20mg eller 40 mg simvastatin settes på 10 mg simvastatin pga loddtrekning får da en periode dårligere behandling enn tidligere.

Dette gjelder totalt sett 5 ukers utvasking fulgt for noen av en mulig 6 ukers periode med lavere dosering enn det pasienten i utgangspunktet hadde. Hver enkelt pasient vil her

vurderes individuelt av behandlende lege. Ateroskloseutviklingen er en livslang prosess og det antas at disse to kortvarige periodene ikke har avgjørende betydning. På pluss-siden kommer at alle pasientene vil få veiledning om livsstil og kosthold. Dette skulle være nyttig også etter at studien er avsluttet.

Alle pasientene får en grunnbehandling for sin sykdom. På toppen legges det til ezetimib eller placebo. På tross av at noen pga loddrekning kan bli allokert til en dårligere behandling i 6 ukers perioden i trinn 1 og ingen behandling i utvaskingsperioden virker studien godt planlagt og vel forankret innenfor Helsinkideklarasjonen. Hovedgrunnen til at det vil kunne være forsvarlig å ha så lang utvaskingsperiode er at sykdommen er en livslang prosess. Ved en sykdom med kortere forløp ville det naturlig nok stille seg annerledes. Pasientene får også god oppfølging underveis og opplæring som kommer til stor nytte etter studien er avsluttet. Det er positivt at det gjøres studier på barn og unge og resultatet vil komme andre barn og unge til nytte senere. Ved ikke å inkludere barn i denne type medisinsk forskning vil barn få et dårligere medisinsk tilbud enn voksne.⁹⁵

REKs vurdering: ”Komiteen tilrår at prosjektet gjennomføres og at forskningsbiobank opprettes.”

Kommentar: REKs vurdering virker rimelig og bruk av add-on design en fornuftig løsning av studiedesign. Det er viktig at det gjøres forskning på barn og unge.

8.3.9 REK 2.2005.0543, type 2 diabetes

En multisenter, randomisert, dobbelt-blind, "factorial" studie ; administrering av MK-0431 sammen med metformin hos pasienter med type 2 diabetes som har utilfredsstillende regulert blodsukker.

Aktuell pasientgruppe: Pasienter med type 2 diabetes som har utilfredsstillende regulert blodsukker. Ifølge søknaden anses det å være en livsstilssykdom som rammer arvelig disponerte personer.

⁹⁵ Ruyter KW, Nyquist I. Medisinsk forskning med barn. Tidsskr Nor Lægeforen 1999; 119: 2833-7

Studieopplegg: Studien går over 54 uker og innbærer 13 besøk i løpet av studieperioden. Totalt 900 pasienter fra 19 forskjellige lang vil delta i studien. Både behandlede og ubehandlede pasienter kan inkluderes. De som er under behandling må først gjennom en screening på 1 uke og en utvaskingsperiode på inntil 12 uker. Studien er så delt i 2 fase. Fase A får 1 av 6 pasienter placebo, de resterende blir behandlet med MK-0431, metformin eller en kombinasjon av de samme. Fase A varer i 24 uker. Denne avløses av fase B som varer i 30 uker. Her fortsetter pasientene med samme behandling som i fase A med unntak av de som fikk placebo. Disse pasientene får nå metformin. Det er i ettertid søkt om en forlengelse av studien med 50 uker og 5 nye besøk. Total varighet blir da 104 uker med tillegg av screening og utvaskingsperiode.

Etisk vurdering: De fleste pasientene får behandling det meste av tiden og de får alle god oppfølging. De av pasientene som må gjennom en utvaskingsfase på 12 uker og som i tillegg havner i placebogruppen i 24 uker i fase A kommer i prinsippet dårligst ut.

Pasientinformasjonen viser en forbilledlig oversikt av de 6 ulike gruppene med studiemedisin som pasientene kan få. Alle pasientene følges nøye opp og de får instruksjon i å måle blodsukker selv. Blir det for høyt i denne fasen er de instruert til å ta kontakt med prosjektlegen og en egen ”rescue”-plan iverksettes. Pasientene blir gitt et tilleggsmedikament (Glibenklamid) for å senke blodsukkeret. Allerede ved randomisering vil pasienter med for høyt blodsukker bli ekskludert.

Både under screeningperioden og den aktive studiefasen gis det kostholds- og mosjonsveiledning. Videre gjøres det monitorering av kosthold og mosjon under hele forløpet av studien. I søknaden nevnes det at det er godt kjent at mange diabetespasienter som får placebo får bedre blodsukkerkontroll, trolig pga hyppige kontroller og kostholds- og livsstilsveiledning. Det vil da være viktig å kunne korrigere for denne effekten ved å ha en arm med placebo. Disse pasientene får etter fase A aktiv behandling.

Faren for at blodsukkeret ”løper løpsk” under utvaskingsfasen er det ifølge søknaden liten risiko for. Det henvises til erfaring med at pasienter som er med i studier ofte får god blodsukkerkontroll. Dette kan skyldes livsstilsveiledning og god oppfølging. Skulle blodsukkeret bli for høyt skal prosjektlegen kontaktes og det vil bli vurdert å ta pasienten ut av studien.

Det er tatt aktive skritt for å redusere bruk av placebo, både antall pasienter som gis placebo og perioden placebo brukes (kun fase A). Forlengelsen av studien med 50 uker virker positiv, deltakerne får bedre oppfølging enn det som vanligvis tilbys type-2 diabetikere. "Rescue"-plan finnes for de av pasientene som får for høyt blodsukker. Det kan også forsvares metodologisk for å finne ut beste dose eller kombinasjon da pasientene ikke synes å utsettes for noen tilleggsrisiko.

REKs vurdering: "Komiteen tilrår at prosjektet gjennomføres og at forskningsbiobank opprettes."

Kommentar: REKs vurderinger virker rimelig og komiteen bør merke seg denne type studiedesign som høyst anvendelig. Oppfølging og opplæring av pasientene gir en tilleggsbonus for alle som deltar.

8.3.10 REK 2.2005.2215, leddgikt

En randomisert, kontrollert, dobbeltblind, parallellgruppestudie for å sammenligne effekt og sikkerhet av rituximab (MabThera®) i kombinasjon med metotreksat mot metotreksat alene, hos pasienter med aktiv leddgikt som ikke tidligere har fått metotreksat.

Aktuell pasientgruppe: Pasienter med aktiv leddgikt hos pasienter som ikke har fått metotrexat. Det sees spesielt på om rituximab kan forebygge ødeleggelse av ledd og hvordan det påvirker hva som kan gjøres av fysiske aktiviteter.

Studieopplegg: Etter en initiell "screening" periode vurderes pasientens egnethet for inklusjon i studien. Det er 3 ulike behandlingsarmer hvor pasientene gis rituximab 500mg, 1000mg eller placebo. Alle får metotrexat som er det nåværende førstevalg for denne pasientgruppen. Hensikten med studien er å se om rituximab gitt sammen med metotrexat er bedre enn metotreksat alene. Kurene med utprøvningslegemiddel gis intravenøst på dag 1 og 15 og gjentas senere etter gitte kriterier. Behandlingen kan gis i inntil 3 år med et års oppfølging. Pasienter som ikke har effekt av metotrexat kan øke dosen eller gis et annet sykdomsmodifiserende legemiddel fra gruppen DMARD (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs). Stabile doser av NSAIDs og orale steroiddoser kan benyttes om pasientene er på en

stabil dose før inklusjon i studien. Pasienter som er allokert til placebogruppen kan etter 104 uker få behandling med rituximab 500mg. 852 pasienter inngår i studien.

Etisk vurdering: De aller fleste pasientene i denne studien vil være nyoppdagede pasienter. Disse settes i dag normalt på metotrexat som er grunnbehandlingen i denne studien. 2 av 3 pasienter får i tillegg det nye legemiddelet som testes ut og etter 2 år kan placebogruppen få det nye legemiddelet om de ikke har tilstrekkelig effekt av metotrexat. Doseringen av metotrexat kan trappes opp noe raskere enn vanlig med noe høyere vedlikeholdsdose enn ved vanlig klinisk behandling. Ifølge søknaden er dette i tråd med hva som brukes i andre kliniske utprøvinger med metotrexat.

Noen pasienter vil kunne ha startet med en annen DMARD behandling og fremdeles være aktuell for denne studien. Disse pasientene vil bli tatt av denne behandlingen. Det er i så fall viktig at behandlende lege vurderer disse pasientene særskilt om de egner seg for denne studien.

Pasientene får god oppfølging og møter hver 4. uke i første 24 ukene, deretter hver 8. uke.

Leddgikt er en invalidiserende sykdom, og det er viktig å utvikle nye behandlinger til denne pasientgruppen. Andre legemidler som de nye biologiske legemidler kan som kjent svikte i behandlingen.

I og med at pasientene får en etablert behandling som i dag er førstevalg og at ny behandling legges på toppen av den etablerte behandlingen vurderes studien å ligge innenfor Helsinkideklarasjonens retningslinjer.

REKs vurdering: ”Komiteen tilrår at prosjektet gjennomføres. Revidert pasientinformasjon sendes komiteen til orientering.”

Kommentar: REKs vurdering virker rimelig. Bruk av add-on design vil være et naturlig metodevalg.

8.3.11 REK 1.2005.0640, dobbel dummy studieopplegg

En randomisert, dobbeltblind, parallellgruppestudie for å bestemme effekt av MRA gitt alene sammenlignet med metotreksat gitt alene, hos pasienter med aktiv leddgikt som ikke har blitt behandlet med metotreksat i løpet av de 6 siste månedene før randomisering. WA17824. WA17824 RG

Aktuell pasientgruppe: Pasienter med aktiv leddgikt som ikke har blitt behandlet med metotreksat.

Studieopplegg ved bruk av dobbel dummy: Denne studien omtales særskilt i og med den faller utenfor oppgavens definerte hovedfokus som er placebo brukt som komparator. Placebo er her brukt ene og alene for å blinde studien for å hindre bias. Lege og pasient vil ved denne teknikken (doppel dummy) ikke vite hvilken behandling som gis.

I utgangspunktet skaper normalt dette ikke etiske problemstillinger. Et vanligere problem er av praktisk art i andre utprøvinger, det kan bli et høyt antall tabletter som må svelges jevnlig under utprøvingen. Problemet skulle være overkommelig, og de få pasientene som ikke klarer å svelge det påkrevde antall tabletter eller kapsler f. eks pga av svelgeproblemer bør naturlig nok ikke inkluderes.

I denne studien skaper imidlertid blindingen en etisk utfordring som er diskutert på en god måte i søknaden. Alle pasientene får aktiv behandling: legemiddelet MRA kan kun gis som infusjon og sammenligningspreparatet metotrexat gis som tabletter. Pasienter som får metotrexat tabletter gis placebo infusjon (injeksjon direkte i blodårene) og pasienter som får MRA infusjon får placebo tabletter. Det betyr at halvparten av pasientene utsettes for ”unødvendige infusjoner”. Infusjoner kan være en ulempe og være forbundet med risiko. Pasienten kan få ubehag i form av smerter og infusjoner kan forårsake infeksjoner.

Det er andre aktuelle behandlinger som kan være aktuelt for denne pasientgruppen som må gis som infusjon eller subkutan injeksjon (TNF-alfa hemmerne Remicade og Humira). Personalet som administrer behandlingen er godt kvalifisert personale og risikoen for ubehag,

smerter og infeksjonsfare vil være minimal ved denne administrasjonsmåten. Naturlig nok må denne faren veies opp mot alvorlighetsgraden av sykdommen. I og med sykdommen er alvorlig og invalidiserende kan dette forsvares når det gjøres av kvalifisert personale.

REKs vurdering: ”Komiteen forutsetter at ovennevnte merknader tas til følge, og har da ingen innvendinger mot at studien blir iverksatt.”

Kommentar: REK har ikke kommentert bruk av placebo da søker har en god argumentasjon for denne bruken.

8.4 Oppsummering av de vurderte studiene

Det er her vist flere gode måter å bruke placebo på. Det er også vist måter placebo ikke bør brukes på. Noen av søknadene er av en type som kvalifiserer for en fornyet vurdering, eventuelt brukt som eksempler for senere søknader hvordan det ikke bør gjøres. Kreativiteten som er brukt for å forsvare dårlig placebobruk kunne med fordel vært kanalisert over til en kreativitet som fremmer god bruk av placebo. Behovet til pasient, behandler og samfunn må komme foran markedsføringsstudier og patent-forlengende grep.

REK nr	Indikasjon	Add-on design	Tre-armet design	Tiltak for redusert bruk av placebo	Rescue medication	Argumentasjon iht. Helsinki, CIOMS og REK	Kommentar
1.2005.0491	Osteoporose	-	-	-	-	-	Ikke holdbar argumentasjon "alle tidligere studier placebo kontrollerte"
1.2005.0723	Lokalbedøvelse	√	-	-		√	
1.2005.0791	Slitasjegikt	-	√	√	√	√	
1.2005.1086	Prostata forstørrelse	-	-	-	-	-	Markedsførings studie
1.2005.1540	Blødende magesår	-	-	-	-	-	Markedsførings studie
2.2005.0051	Smertelindring nevrergi	-	-	√	√	-	Cross-over design OK, søknadens argumentasjon bør bedres
2.2005.0127 / 1166	Aggresjon ved demens	-	-	-	√	√	
2.2005.0507	Familiær hyperkolesterolemi	-	-	-	-	√	
2.2005.0543	Type 2 diabetes	√	√	√	√	√	Factorial design
2.2005.2215	Leddgikt	√	-	-	√	√	
1.2005.0640	Leddgikt					√	Kun dobbel-dummy vurdert

En metode som er relativt lite omtalt i litteraturen, men som inngår i REKs materiale, er bruk av tre-armede studier med placebo, utprøvningslegemiddel og aktiv komparator (REK 1.2005.0791). Man vil ved å utvide bruken av dette studiedesignet bygge bro mellom det europeiske synet med å bruke aktiv komparator og det amerikanske synet med bruk av placebo. Man får samtidig etterprøvd etablert behandling, uten tvil kan noen av legemidlene som brukes i dag byttes ut med nye.

En annen god måte å bruke placebo på er når man i tillegg til standard-behandling gir en ny behandling i tillegg for å se på forbedringspotensialet (REK 1.2005.0723, 2.2005.2215). Bruk av cross-over design (REK 2.2005.0051) og factorial design (REK 2.2005.0543) er også gode alternativ. Hvilket design man bruker er avhengig av problemstillingen.

Andre positive funn er riktig bruk av rescue medication og metoder for å redusere tid placebo brukes over samt å redusere pasientantall som får placebo. Flere gode eksempler er omtalt (REK 2.2005.0051, 2.2005.0507 samt eksempler i forrige avsnitt).

Pasienter, leger og samfunnet er nok mer interessert i å finne ut av om et legemiddel er bedre enn etablert behandling enn om det er bedre enn placebo. I flere av de omtalte eksemplene er resultatene gitt på forhånd, som med tamsulosin og esomeprazol (REK 1.2005.1086, 1.2005.1540). Disse kan best beskrives som kreative markedsføringsstudier uten klar vitenskapelig målsetting. I den ene søknaden er det i tillegg presentert informasjon på en måte som har forledet den forskningsetiske komiteen.

En av studiene kunne ikke rettferdiggjøre langtidsbruk av placebo (REK 1.2005.0491) og en studie kunne trolig argumentere bedre for et ja til bruk av placebo ved en ryddigere søknad med mer korrekt informasjon og ryddigere argumentasjon (REK 2.2005.0051).

Risikoen for deltakerne i kliniske utprøvinger er normalt relativ lav, kanskje med unntak av noen langtidsstudier. I noen av studiene som er omtalt er det større utfordringer knyttet til hva som er nytten for pasienten enn til risiko. Hvilken nytte vil en pasient ha av å delta i en markedsføringsstudie uten klar vitenskapelig målsetting? Pasientene som deltar i studier gis generelt god oppfølging og lærer i mange tilfeller om egen sykdom og hvordan best håndtere den (livsstil, kosthold etc.). Dette er noe som skulle være positivt for pasientene på lang sikt.

Det er også et samfunnsmessig aspekt her som dreier seg om bruk av samfunnets begrensede økonomiske midler. Betalingsviljen for nye legemidler vil øke om man konkret kan vise til at det nye legemiddelet er vesentlig bedre enn godt dokumentert etablert behandling. Det er også en konkurranse om ressursene i helsevesenet og pasienter. Det er både i pasientenes og samfunnets interesse at samfunnsnyttig forskning prioriteres.

Metoden som er brukt og utvalget som er gjort kan ikke brukes til å generalisere noe om hvor stor andelen er av gode eller dårlige studier. Noen av vurderingene ville kanskje ha blitt annerledes om den som vurderte hadde spisskompetanse på det relevante kliniske området eller i statistikk istedenfor den generelle farmasøytiske og teologiske kompetansen som denne masterstudenten har. Flere av vurderingene har vært krevende med mye tid brukt på å sjekke kunnskapsgrunnlaget. REK sier i sin veiledning at alle prosjekt må vurderes skjønnsmessig og man bør tillate unntak.

9. FORSLAG TIL FORBEDRINGER

9.1 *Oppdragsgiver*

Oppdragsgiver vil i praksis styre valg av vitenskapelig metode som skal brukes i prosjektet. Dette gjelder spesielt begrunnelse for hvorfor prosjektet ønskes gjennomført og valg av studie-design. Flere av oppdragsgiverne har gjort dette på en utmerket måte og kan med fordel stå som eksempel til etterfølgelse. Andre oppdragsgivere har ikke helt forstått basale forskningsetiske prinsipper nedfelt i Helsinkideklarasjonen og CIOMS, prinsippene er i alle fall ikke tatt i bruk. De tre studiene som har fått flest kritiske merknader kunne lett ha blitt gjennomført ved for eksempel et tre-armet studiedesign. Det forutsetter imidlertid at interessen er til stede for å gjennomføre slike studier. Det er ikke nok at risikoen for pasientene som deltar er liten, pasientgruppen skal også ha nytte av forskningsprosjektet.

Oppdragsgiver bør ha klare og tydelige interne rutiner for kvalitetssikring av det som inngår i en søknad. Slett utfylling av søknader kan skyldes alt fra bevisste forsøk på å villedde prosjektleder og REK til dårlig opplæring og dårlige interne rutiner for utfylling av skjema. Mangelfulle rutiner på dette området vil ikke bare ramme oppdragsgiver og prosjektleder, det vil også kunne ramme andre forskere og andre oppdragsgivere. Får denne type prosjekter et dårlig rykte vil interessen fra pasientenes side til å delta i prosjektene kunne reduseres.

Arbeidsflyten og fordeling av ansvar i de ulike delene av utarbeidelsen av søknaden bør tydelig defineres. Oppdragsgiver kan ikke overføre ansvaret til en prosjektleder som ikke har de nødvendige kvalifikasjoner på komplekse regulatoriske problemstillinger. Oppdragsgiver må sørge for at prosjektleder har en klar forståelse av hva som inngår i søknaden slik at prosjektleder vet hva han/hun signerer på.

9.2 Prosjektleders ansvar

Prosjektleder defineres i ”Veiledning for utfylling av hovedskjema”, punkt 2, som den person som har det overordnede ansvaret for den praktiske gjennomføringen av prosjektet i Norge.⁹⁶ Under veiledningens punkt 19 minnes det om etiske forpliktelser ved publisering og at ved oppdragsforskning å vurdere om eventuelle bindinger i kontrakten er i overensstemmelse med forskerens uavhengighet og frihet til å publisere resultater. Prosjektleder signerer søknaden og er i prinsippet ansvarlig for gjennomføringen av prosjektet. Samtlige prosjektledere ser ikke uventet ut til å ha de formelle vitenskapelige kvalifikasjoner som Helsinkideklarasjonen og REK krever. REK forholder seg primært til prosjektleder og tilbakemelding gis direkte til søkeren når prosjektet er ferdigbehandlet.

Både ved egeninitierte prosjekt og ved oppdragsforskning er prosjektleder ansvarlig for at innholdet i søknaden er korrekt. Det er i denne gjennomgangen funnet noen tilfeller hvor det er konkrete feil i søknadene og prosjektleder har signert som ansvarlig. Selv om oppdragsgiver (her farmasøytisk firma) har fylt i skjemaet er fremdeles prosjektleder ansvarlig for kvaliteten på søknaden.

Det er mange regulatoriske krav å forholde seg til og normalt vil ikke en prosjektleder ha full oversikt. I praksis er det ikke urimelig å anta at det er oppdragsgiver som står for det meste av utfyllingen av søknadsskjemaet. Prosjektleder vil da få et mer eller mindre ferdig utfylt skjema for signering. Graden av involvering av prosjektledere i etterkontroll og kvalitetssikring av søknadsskjema vil nok variere en del mellom de ulike prosjekt. I egen interesse bør derfor prosjektleder ha klare avtaler med oppdragsgiver som bl.a. bør regulere hvem som er ansvarlig for kvalitetskontrollen av de ulike punktene i søknaden. Naturlig nok bør dette også inkludere en eventuell ansvarsfordeling eller tydeliggjøring av andre arbeidsoppgaver som påligger en prosjektleder.

For å bedre kvaliteten på søknaden vil det være viktig å presisere at en signatur også innebærer et ansvar for at det som står i søknaden er korrekt. Prosjektlederen burde også ha en egeninteresse i å levere gode søknader med god argumentasjon og bare signere etter en grundig gjennomgang sammen med oppdragsgiver. Ved behov kan prosjektleder eller oppdragsgiver be REK om veiledning.

⁹⁶ Forskningsetiske komiteer <http://www.etikkom.no/REK/skjemaer/2005/veiledning> hentet 10SEP2006

En mulig måte å tydeliggjøre ansvarsforholdene på er å gi bedre veiledning til utfylling av søknadsskjema eller flagge dette tydelig ved signeringspunktet i søknaden.

9.3 Behandling i REK

Flertallet av prosjektene som var vurdert av REK ble gjort i henhold til retningslinjene som Helsinkideklarasjonen, CIOMS og REK gir. I noen av prosjektene er det derimot et klart forbedringspotensiale. Jo bedre belyst søknadene er jo lettere blir det å gjøre gode vurderinger og for å belyse sakene godt er man avhengig av tilstrekkelige ressurser, gode rutiner som følges og riktig kompetanse. Det er naturlig at det kan bli et element av skjønnsmessig vurdering av søknadene.

Arbeidsbelastningen i de ulike REK komiteene er ulikt fordelt. REK Sør og REK Øst har totalt ca 50% av søknadene i Norge, mens f.eks REK Nord har 8%. I 2006 tilføres de REKene med størst arbeidsbelastning nye ressurser for å avhjelpe dette.

REK har en rutine for vurdering av post-marketing studier som bl.a. inneholder en sjekkliste og veiledning om bruk av konsulenter.⁹⁷ I to av sakene kan det diskuteres hvordan denne rutinen har vært etterlevd (REK 1.2005.1086 prostataforstørrelse og 1.2005.1540 blødende magesår). Min vurdering er at rutinen ikke har vært etterlevd i tilstrekkelig grad, spesielt i den første saken hvor REKs sjekkliste burde ha fanget opp at dette er en markedsføringsstudie. Nå må det tilføyes at det ikke ble gjort lettere for REK når det i søknaden i sak REK1.2005.1540 blødende magesår ble brukt selektiv og villedende informasjon. I tillegg hevder søkerne både i denne saken og i sak REK 1.2005.1086 prostataforstørrelse at dette er en fase 3 studie.

Sjekklisten er i prinsippet god, men kan spisses noe. Nye kontrollspørsmål omkring patenter og nye formuleringer kombinert med kritiske antenner kunne ha fanget opp begge disse studiene, selv om studien ved blødende magesår fremdeles befinner seg i grenseland og er vanskelig å fange opp. Min vurdering er at disse studiene er fase 4 / post-marketingstudier og ikke fase 3 studier som oppgitt i søknaden. Her har legemidlene markedsføringstillatelse. Ofte kan det være vanskelig å klassifisere studiefasene helt entydig og REK vil da kunne

⁹⁷ Forskningsetiske komiteer <http://www.etikk.no/retningslinjer/KlinUtLegemidler> hentet 04NOV2006

kontakte eksterne konsulenter. Det er vist effekt av legemiddelet og etterfølgende placebo-kontrollerte studier vil normalt komme positivt ut for legemiddelet. Skulle man her ha hatt en placebo-arm burde det da være som en tredje arm.

I REK-rutinen for post-marketing studier anbefales det bruk av enkeltkonsulenter eller å rådføre seg med uavhengige forskningsutvalg som Allmennmedisinsk Forskningsutvalg, de regionale legemiddelinformasjonsentra (RELIS) eller Statens legemiddelverk. Dette er ikke gjort, og det er heller ikke sikkert dette ville ha blitt fanget opp hos disse aktørene heller.

I flere av søknadene er det brukt studiedesign som trearmede studier, factorial design eller add-on studier. Disse kan med fordel stå som eksempler til etterfølgelse. REK kunne i sin veiledning ytterligere fremheve disse mulighetene. Generelt bør REK være kritisk til studier som bruker placebo-design, spesielt i fase 3 og i langtids-studier, med mindre søker bruker noen av de omtalte design-typene. REK bør kunne kreve at relevante design-typer blir brukt.

I et prosjekt kontaktet REK en ekstern konsulent (REK 1.2005.0491 osteoporose). Konsulenten hadde flere innvendinger, men disse ble ikke fulgt opp av REK. Den ene innvendingen gikk på en gruppe av pasienter hvor eksperten var usikker på om denne gruppen kunne inkluderes, den andre innvendingen gikk på at eksperten savnet en redegjørelse for dosevalg. De laveste dosene var så lave at de kunne være uten terapeutisk effekt. Det krever ressurser å bruke konsulenter, likeledes aktivt å følge opp konsulentuttalelser. Det kan bli et betydelig merarbeid på søknader som befinner seg i en gråsone mellom å komme med innvendinger på søknaden eller å godta prosjektet. Min vurdering av det materialet som fulgte søknaden var at det ikke var godtgjort at man kunne bruke placebo på denne måten.

Ifølge REKs årsmelding for 2005 brukte REK Øst og Sør eksterne konsulenter ved tre tilfeller, 2 ganger i REK Øst og 1 gang i REK Sør. Konsulenter kan brukes når det er behov for mer kunnskap om prosjektet enn det som går frem av søknadspapirene eller om det reises spesielle etiske problemstillinger.⁹⁸ Komiteene kan ikke ha spesialkompetanse på alle problemstillinger. Bruken av eksterne konsulenter har vært beskjedent. Hvorfor vites ikke, en mulig grunn er at det ofte krever ekstra ressurser å følge opp eksterne konsulenter. Saksmengden kan tyde på at REK ikke alltid har hatt de nødvendige ressursene til dette eller

⁹⁸ Forskningsetiske komiteer, REK årsmelding 2005 <http://www.etikkom.no/REK/OmRek/ar05> hentet 06OKT2005: 18

ikke ønsket å bruke det de har av ressurser på dette. Trolig bør bruken av konsulenter økes på sikt. Kompetansen innad i REK og type søknader bør avgjøre i hvor stor utstrekning det brukes konsulenter.

I to tilfeller fikk REK direkte misvisende eller selektiv og mangelfull informasjon (REK 1.2005.1540 blødende magesår og 2.2005.0051 smertelindring nevralgi). Ved en kontroll av litteraturreferansene kunne REK ha blitt oppmerksom på den villedende informasjonen. Dette er såpass tidkrevende at det normalt trolig ligger utenfor det REK kan bruke ressurser på. Her vil det være viktig å ha et annet system som fanger opp hendelser som dette, for eksempel en større bruk av eksterne konsulenter generelt eller et system basert på stikkprøvekontroll.

REK burde kunne stole på det som står i søknadene. Om så ikke er tilfelle, bør det få konsekvenser for søker. En rutine for hvordan REK vil håndtere åpenbare feil eller villedende informasjon som ville ført til en endret vurdering av søknadene som mottas vil kunne virke forebyggende. Hvilke tiltak REK ønsker å bruke i de ulike tilfellene vil nok variere fra sak til sak. Innføring av sanksjoner vil bare være relevant ved brudd på forskrifter eller lover. I visse tilfeller vil det kunne være nødvendig, men det må i så fall utredes hvordan dette skal håndteres.

En ekstern etterkontroll vil bli lettere om det var en større grad av innsyn enn den praksis man har i dag hvor det må søkes Det kongelige kunnskapsdepartement om innsyn. En mulig modell vil være å legge mer informasjon om prosjektene ut på hjemmesidene til REK, enten når saken er ferdigbehandlet eller på et senere definert tidspunkt.

I hovedsak virker retningslinjene og rutinene gode nok i REK systemet, selv om det kan være behov for noen justeringer. Utfordringen ligger i å vær tro mot oppfølgingen av rutinene og hvordan man bruker eksterne konsulenter. Etterlevelsen av rutinene har sviktet i noen tilfeller.

9.4 Behandling av regulatoriske myndigheter

Vanligvis søkes det parallelt om godkjenning av kliniske utprøvinger hos Statens legemiddelverk og REK. Den delen av søknadsprosessen for kliniske utprøvinger som

foregår ved Statens legemiddelverk er ikke vurdert i denne masteroppgaven og det blir kun generelle kommentarer som kan gis. I og med de regulatoriske myndighetene lener seg til EMEA og ICHs retningslinjer for valg av kontrollgrupper i kliniske utprøvinger vil det være en uheldig utvikling om tolkningen av Helsinkideklarasjonen av regulatoriske myndigheter avviker fra de forskningsetiske komiteenes tolkning. Fundamentet som ligger i bunnen skulle være det samme og selv om Legemiddelverket ikke har hovedfokus på den forskningsetiske delen av prosjektet burde det ikke være vanskelig å få lagt listen på samme nivå.

I en søknad (REK 1.2005.1540 blødende magesår) oppgir søker å ha hatt møter i EU (CPMP) og i USA (FDA) hvor det i søknaden oppgis at både CPMP og FDA har støttet valget av et placebo-kontrollert design. Hva som er presentert på disse møtene fremgår ikke av søknaden til REK, men er det som er fremlagt på disse møtene på samme nivå som det som er fremlagt for REK har også CPMP og FDA fått selektiv og mangelfull informasjon og blitt forledet. Er så tilfelle bør det få konsekvenser for dette prosjektet både i Norge og internasjonalt. En mulig konsekvens er at REK kan be Legemiddelverket foreta en inspeksjon av prosjektet.

Den konkrete saken med villedende informasjon hvor REK ble forledet burde kunne være et utgangspunkt for en felles grenseoppgang mellom REK og Statens legemiddelverk for å se om man kan få en felles tilnærming til bruken av placebo i kliniske utprøvinger. Fokus bør i større utstrekning være å gi tydelig veiledning om hvor grensen går og ha en felles forståelse av forventningene til hverandres søknadsbehandling. Ytterligere noen saker har her fått kritiske merknader som kunne vært tatt opp med Legemiddelverket. Regulatoriske myndigheter vil kunne ha informasjon og kompetanse de forskningsetiske komiteene ikke har, men selv om noen av vurderingene blir mer skjønnsmessige enn andre er det viktig å sørge for at avstanden i tilnærming til placebobruk ikke blir for stor.

10. INTERESSEKONFLIKTER

Erik Hviding har siden 2004 vært ansatt ved Statens legemiddelverk, Legemiddeløkonomisk avdeling. I perioden 1986-2004 var han ansatt ved forskningsavdelingen til det farmasøytiske firmaet Pfizer og arbeidet med kliniske utprøvinger av legemidler i tidlige faser. Utarbeidelse av søknader til de forskningsetiske komiteene i Norge, Sverige, Danmark og Storbritannia for tidlig fase studier var et av arbeidsområdene. Etter avtale med veileder er det ikke vurdert noen studier fra Pfizer i denne masteroppgaven.

VEDLEGG 1, Helsinkideklarasjonen

<http://www.etikkom.no/retningslinjer/helsinkideklarasjonen/index.txt> hentet 28OKT2006

Helsinki-deklarasjonen

Etiske prinsipper for medisinsk forskning som omfatter mennesker

Vedtatt av den 18. generalforsamling i Verdens legeforening (World Medical Association) i Helsinki, Finland, i juni 1964 og revidert av den 29. generalforsamling i Tokyo, Japan, i oktober 1975, av den 35. generalforsamling i Venezia, Italia, i oktober 1983, av den 41. generalforsamling i Hongkong i september 1989, av den 48. generalforsamling i Somerset West, Sør-Afrika, i oktober 1996, og av den 52. generalforsamling i Edinburgh, Skottland, i oktober 2000.

A Innledning

1, Verdens legeforening har utarbeidet Helsinkideklarasjonen som en erklæring om etiske prinsipper til rettledning for leger og andre som utfører medisinsk forskning som omfatter mennesker. Med medisinsk forskning som omfatter mennesker forstås også forskning på identifiserbart humant materiale eller identifiserbare data.

2, Det er legens plikt å fremme og verne befolkningens helse. Legens viten og samvittighet er viet oppfyllelsen av denne plikten.

3, Verdens legeforenings Genève-erklæring forplikter legene med ordene "Pasientens helse skal være mitt første hensyn", og de internasjonale etiske regler for leger (International Code of Medical Ethics) fastslår at "En lege skal handle utelukkende i pasientens interesse, når det gis medisinsk behandling som kan svekke pasientens fysiske eller mentale tilstand".

4, Medisinske fremskritt er basert på forskning som i siste instans må bygge på eksperimenter med mennesker.

5, I medisinsk forskning som omfatter mennesker, skal hensynet til forsøkspersonens velferd gå foran vitenskapens og samfunnets interesser.

6, Det primære formålet med medisinsk forskning som omfatter mennesker, er å bedre forebyggende, diagnostiske og terapeutiske metoder og forståelsen av sykdomsprosesser og deres årsaksforhold. Selv de beste dokumenterte forebyggende, diagnostiske og terapeutiske metoder må kontinuerlig etterprøves gjennom forskning med hensyn til virkning, effektivitet, tilgjengelighet og kvalitet.

7, I vår tids medisinske praksis og forskning følger det risiko og belastning med de fleste forebyggende, diagnostiske og terapeutiske metoder.

8, Medisinsk forskning er underlagt etiske standarder som fremmer respekt for alle mennesker og beskytter deres helse og rettigheter. Enkelte forsøkspopulasjoner er sårbare og har behov for særlig beskyttelse. Det må erkjennes at økonomisk eller medisinsk vanskeligstilte personer har særlige behov. Det skal tas særlige hensyn til personer som ikke selv kan gi, eller nekter å gi, samtykke, personer som kan utsettes for press til å samtykke, personer som ikke selv har noen fordel av forskningen og personer som inkluderes i forskning kombinert med behandling.

9, Forskere skal kjenne de krav som etiske retningslinjer, lovgivning og andre rettsregler stiller til forskning som omfatter mennesker, i deres eget land og i henhold til internasjonale krav som kommer til anvendelse. Ingen nasjonale etiske retningslinjer eller rettsregler skal kunne begrense eller sette ut av kraft den beskyttelse av forsøkspersoner som er nedfelt i denne deklarasjonen.

B Grunnleggende prinsipper for all medisinsk forskning

10, I medisinsk forskning har legen plikt til å verne om forsøkspersonens liv, helse, privatliv og verdighet.

11, Medisinsk forskning som omfatter mennesker, må følge generelt aksepterte vitenskapelige prinsipper. Den må være basert på grundig kjennskap til vitenskapelig litteratur, på annen relevant informasjon og på tilfredsstillende laboratorieeksperimenter, og om nødvendig, forsøk på dyr.

12, Varsomhet må utvises ved gjennomføring av forskning som kan påvirke miljøet, og velferden til dyr som brukes i forskning må respekteres.

13, Opplegget for og utførelsen av ethvert eksperiment som omfatter mennesker må være klart formulert i en forsøksprotokoll. Denne protokollen skal legges frem for en spesielt oppnevnt etisk komité for vurdering, uttalelse, veiledning og eventuelt godkjenning. Komiteen skal være uavhengig av forsker og sponsor og andre som kan ha utilbørlig innflytelse. Denne uavhengige komiteen skal være i samsvar med lovgivningen og rettsreglene i det landet hvor forskningen utføres. Komiteen har rett til å overvåke pågående forsøk. Forskeren har plikt til å gi komiteen nødvendige opplysninger ved oppfølging, særlig gjelder dette alvorlige hendelser. Forskeren skal også legge frem for komiteen til vurdering opplysninger om finansiering, sponsorer, institusjonstilhørighet, andre potensielle interessekonflikter og incitamenter for forsøkspersoner.

14, Forsøksprotokollen skal redegjøre for de etiske spørsmål som forsøket reiser og skal inneholde en erklæring om at prinsippene i denne deklarasjonen blir fulgt.

15, Medisinsk forskning som omfatter mennesker, skal kun foretas av vitenskapelig kvalifiserte personer og ledes av en person med medisinsk klinisk kompetanse. Ansvaret for forsøkspersonen påhviler alltid personen med medisinsk klinisk kompetanse, aldri vedkommende selv, selv om hun eller han har gitt sitt samtykke.

16, Før man går i gang med medisinsk forskning som omfatter mennesker, skal det gjøres en omhyggelig vurdering av risikoer og belastninger som kan forutsees, og disse må sammenliknes med påregnelige fordeler for forsøkspersonen selv eller for andre. Dette utelukker ikke at friske, frivillige forsøkspersoner kan delta i medisinsk forskning. Informasjon om opplegget for alle studier bør være offentlig tilgjengelig.

17, Leger må ikke sette i gang forskningsprosjekter som omfatter mennesker, med mindre de er sikre på at risikoene er tilstrekkelig vurdert og kan håndteres på tilfredsstillende måte. Leger skal stanse ethvert forsøk dersom det viser seg at risikoene er større enn de mulige fordelene, eller dersom det foreligger tilstrekkelige bevis for positive og fordelaktige resultater.

18, Medisinsk forskning som omfatter mennesker, må bare utføres dersom formålet er viktigere enn de risikoer og belastninger som forskningen innebærer for forsøkspersonen. Dette er særlig viktig når forsøkspersonene er friske frivillige.

19, Medisinsk forskning er berettiget bare dersom det kan sannsynliggjøres at de befolkningsgrupper man forsker på, kan dra fordel av resultatene fra forskningen.

20, Forsøkspersoner som inngår i forskning må være frivillige og informerte deltakere.

21, Forsøkspersonenes rett til å verne om sin integritet må alltid respekteres. Alle forholdsregler skal tas for å respektere forsøkspersonenes privatliv, behandle pasientopplysninger konfidensielt og redusere til et minimum studiens mulige innvirkning på vedkommendes fysiske og mentale integritet og personlighet.

22, Ved forskning på mennesker må forsøkspersonen gis fyllestgjørende informasjon om formål, metoder, finansieringskilder, interessekonflikter, forskerens institusjonstilhørighet, forventede fordeler og mulige risikoer i forbindelse med studien, og det ubehag som den kan medføre. Forsøkspersonen skal gjøres kjent med sin rett til ikke å delta i studien, og til på et hvilket som helst tidspunkt å trekke tilbake et gitt samtykke uten frykt for negative konsekvenser. Etter å ha forvissnet seg om at forsøkspersonen har forstått informasjonen, skal legen sørge for å få hans eller hennes fritt avgitte informerte samtykke, fortrinnsvis skriftlig. Dersom det ikke er mulig å få samtykket skriftlig, må det ikke-skriftlige samtykket dokumenteres og bevitnes.

23, Ved innhenting av informert samtykke til forskningsprosjektet skal legen være spesielt varsom hvis forsøkspersonen står i et avhengighetsforhold til ham eller henne eller vil kunne føle seg presset til å gi samtykke. I slike tilfeller bør det informerte samtykket innhentes av en velinformert lege som ikke selv er med på forskningsprosjektet, og som er fullstendig uavhengig av forholdet mellom forsøkspersonen og legene i forskningsprosjektet.

24, Hvis forsøkspersonen ikke selv kan gi et rettslig forpliktende samtykke, for eksempel mindreårige eller personer som er fysisk eller mentalt ute av stand til å gi sitt samtykke, må forskeren innhente informert samtykke fra den eller de personer som etter gjeldende rettsregler kan handle som rettslig representant for forsøkspersonen på det området det er spørsmål om. Slike personer skal ikke inkluderes i forsøk med mindre det er nødvendig for å fremme helsen til den gruppen personen tilhører, og forskningen ikke kan utføres på personer som selv kan gi et forpliktende samtykke.

25, Når en forsøksperson ikke selv kan gi et rettslig forpliktende samtykke, for eksempel et barn, men er i stand til å gi sin tilslutning til deltakelse i forskning, må forskeren innhente samtykke også fra forsøkspersonen, i tillegg til samtykke fra den eller de som har foreldreansvaret eller som eventuelt på annet grunnlag måtte være gitt kompetanse til å handle på forsøkspersonens vegne på det området det er spørsmål om.

26, Forskning på individer som det ikke er mulig å innhente samtykke fra, heller ikke stedfortredende samtykke eller forhåndssamtykke, kan utføres bare dersom den fysiske eller mentale tilstanden som er til hinder for at informert samtykke kan innhentes, er en nødvendig egenskap ved de personer som inngår i forskningsprosjektet. De særlige grunnene som tilsier inklusjon av forsøkspersoner som ikke kan gi eget informert samtykke, skal oppgis i forsøksprotokollen slik at de kan vurderes og godkjennes av den etiske komiteen. Det skal opplyses i protokollen at samtykke til fortsatt deltakelse i forsøket skal innhentes så snart som mulig fra vedkommende selv eller fra person med kompetanse til å handle på vegne av forsøkspersonen på det området det gjelder.

27, Både forfattere og utgivere har etiske forpliktelser. Når forskningsresultatene publiseres, er forskerne forpliktet til å bevare resultatenes nøyaktighet. Negative så vel som positive resultater skal publiseres eller på annen måte gjøres allment tilgjengelig. I publikasjonen skal det opplyses om finansieringskilder, institusjonstilhørighet og mulige

interessekonflikter av enhver art. Redegjørelser om eksperimenter som ikke er i samsvar med de prinsipper som er fastlagt i denne deklarasjon, skal ikke antas for publikasjon.

C Tilleggsprinsipper for medisinsk forskning som skjer i forbindelse med behandling

28, Medisinsk forskning kan kombineres med behandling bare i den utstrekning forskningen berettiges av dens mulige forebyggende, diagnostiske eller terapeutiske verdi. Når medisinsk forskning kombineres med behandling, skal tilleggsprinsipper anvendes for å beskytte de pasienter som er forsøkspersoner.

29, Fordelene, risikoene, belastningene og effektiviteten ved en ny metode skal prøves mot de beste av de forebyggende, diagnostiske og terapeutiske metoder som til enhver tid er i bruk. Dette utelukker ikke bruk av placebo, eller unnlatt behandling, i studier hvor det ikke finnes forebyggende, diagnostiske eller terapeutiske metoder med dokumentert virkning.

NOTE OF CLARIFICATION ON PARAGRAPH 29 of the WMA DECLARATION OF HELSINKI, lagt til ved Verdens legeforenings generalforsamling i Washington 2002.

The WMA hereby reaffirms its position that extreme care must be taken in making use of a placebo-controlled trial and that in general this methodology should only be used in the absence of existing proven therapy. However, a placebo-controlled trial may be ethically acceptable, even if proven therapy is available, under the following circumstances:

- Where for compelling and scientifically sound methodological reasons its use is necessary to determine the efficacy or safety of a prophylactic, diagnostic or therapeutic method; or
- Where a prophylactic, diagnostic or therapeutic method is being investigated for a minor condition and the patients who receive placebo will not be subject to any additional risk of serious or irreversible harm.

All other provisions of the Declaration of Helsinki must be adhered to, especially the need for appropriate ethical and scientific review.

30, Når studien er avsluttet, skal alle pasienter som har deltatt, sikres tilgang til de beste dokumenterte forebyggende, diagnostiske og terapeutiske metoder som er identifisert i studien.

31, Legen skal gi pasienten fullstendig informasjon om hvilke sider ved behandlingen som inngår i forskningsprosjektet. Hvis en pasient nekter å delta i en studie, må dette aldri forstyrre lege-pasient-forholdet.

32, I behandlingen av en pasient der det ikke finnes dokumenterte forebyggende, diagnostiske og terapeutiske metoder, eller der slike metoder ikke har virket, må legen, med pasientens informerte samtykke, stå fritt til å benytte seg av forebyggende, diagnostiske og terapeutiske tiltak som er nye eller uprøvde, når tiltakene etter legens skjønn gir håp om å redde liv, gjenvinne helse eller lindre lidelse. Hvis mulig skal slike tiltak gjøres til gjenstand for forskning med sikte på å få klarlagt deres sikkerhet og effekt. I alle tilfeller skal ny informasjon registreres og, i den utstrekning det er mulig, publiseres. De øvrige relevante retningslinjer i denne deklarasjonen skal følges.

Oversettelsen er godkjent av Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og Den norske lægeforening.

VEDLEGG 2, Mandat REK

<http://www.etikkom.no/REK/OmRek/mandat> hentet 28OKT2006

Mandat for De regionale komiteer for medisinsk forskningsetikk

Fastsatt av Utdannings- og forskningsdepartementet 19. januar 1989 (med endringer senest 1. juli 2003.)

Kapittel 1 Innledning

1. I hver av landets fem helseregioner opprettes komiteer for medisinsk forskningsetikk, etter retningslinjer som fastsettes av Utdannings- og forskningsdepartementet (UFD). UFD oppnevner komiteenes medlemmer.

Komiteenes oppgaver er:

- å veilede og gi råd om forskningsetiske spørsmål
- å arbeide for å gjøre forskningsetiske prinsipper kjent.

Komiteene kan også på eget initiativ ta opp til behandling forskningsetiske problemer.

2. Komiteene gir råd og veiledning etter en alminnelig forskningsetisk vurdering, hvor det også tas hensyn til forskningsetiske retningslinjer av nasjonale og internasjonale organer (f.eks. Helsinkideklarasjonen).

Kapittel 2 Forskningsprosjekter

3. Komiteene skal forelegges samtlige biomedisinske forskningsprosjekter hvor det inngår forsøk på mennesker og som ikke er av en slik art at det regnes som en del av vanlig etablert behandlingsprosedyre. Det gjelder både terapeutisk og ikke-terapeutisk forskning på pasienter og friske forsøkspersoner. Med biomedisinske forskningsprosjekter hvor det inngår forsøk på mennesker forstås også forskning på identifiserbart eller anonymt humant materiale og identifiserbare eller anonyme data.

Bestemmelsene her gjelder tilsvarende for forsøk på lik og for forsøk på eller med fostre, samt fostervev.

Ethvert biomedisinsk forskningsprosjekt skal ha en ansvarlig leder (prosjektleder) som er vitenskapelig kompetent.

Det skal gis opplysninger på fastsatt skjema.

Multisenterundersøkelser skal behandles av den regionale komite hvor prosjektleder er lokalisert.

4. Ut fra de foreliggende opplysninger skal den regionale komite for medisinsk forskningsetikk tilrå eller frarå at prosjektet blir gjennomført.

Et prosjekt skal ikke settes i gang før den regionale komite har vurdert prosjektet.

Det forutsettes at et prosjekt forelegges komiteen på nytt, dersom det under gjennomføringen skjer endringer i de forutsetninger komiteen har basert sin avgjørelse

på.

Kapittel 3 Biobanker

5. Komiteene skal vurdere opprettelse av alle forskningsbiobanker i henhold til lov om biobanker (biobankloven) § 4.

På bakgrunn av opplysninger om biobanken forelagt komiteen på særskilt skjema, skal komiteen tilrå eller frarå opprettelse av forskningsbiobanken.

6. Komiteene skal forelegges spørsmål om unntak fra hovedregelen om nytt frivillig, uttrykkelig og informert samtykke fra giveren av materialet ved endret, utvidet eller ny bruk av tidligere innsamlet biobankmateriale. På bakgrunn av en vurdering av om det er umulig eller svært vanskelig å innhente nytt samtykke, skal komiteene tilrå eller frarå at Helsedepartementet gjør unntak fra kravet om nytt samtykke, jf. biobankloven § 13 første og andre ledd.

Ved endret, utvidet eller ny bruk av anonymisert biobankmateriale skal komiteene tilrå eller frarå at slik endret, utvidet eller ny bruk gjennomføres.

7. Dersom andre skal gis tilgang til materialet i en biobank for forskningsformål, må det foreligge samtykke fra giveren av materialet og en tilråding fra en regional komite for medisinsk forskningsetikk, jf. biobankloven § 15 tredje ledd.

Kapittel 4 Sammensetning m.m.

8. Lov om behandlingsmåten i forvaltningssaker (forvaltningsloven) kap. I-III (lovens område, regler om habilitet og alminnelige regler om saksbehandlingen) og §§ 18-20 (om partsinnsyn) gjelder for komiteenes virksomhet. Lov om offentlighet i forvaltningen (offentlighetsloven) gjelder i sin helhet.

Komiteene fatter ikke enkeltvedtak, jf. forvaltningslovens § 2. Dette innebærer blant annet at lovens regler om begrunnelse og klage ikke gjelder for komiteenes virksomhet.

9. Komiteene skal sammensettes slik:

- en medisinsk fagkyndig fra det medisinske fakultet i regionen
- en medisinsk fagkyndig fra den offentlige helsemyndighet i regionen
- en psykologisk fagkyndig fra det psykologiske institutt eller fakultet i regionen
- en offentlig godkjent sykepleier
- et medlem fra sykehuseierne i regionen
- et medlem med fagkyndighet i etikk
- en jurist
- en lekrepresentant.

Det skal oppnevnes åtte tilsvarende personlige varamedlemmer.

Departementet oppnevner leder og nestleder.

Medlemmer og varamedlemmer oppnevnes med funksjonstid på fire år. Ingen kan oppnevnes som medlem for mer enn to perioder sammenhengende.

Komiteene kan behandle saker når seks medlemmer/varamedlemmer er til stede. Ved stemmelikhet har komiteens leder dobbeltstemme.

Komiteene kan ved behov benytte faglige konsulenter.

10. Komiteene skal være knyttet til de fire medisinske fakulteter og sorterer administrativt under disse. Hver komite skal ha egne arkiver og sekretær.

Komiteene sender årlig en melding til UFD om sin virksomhet. Årsmeldingen er offentlig.

Komiteene får godtgjørelse etter satser for statlige utvalg.

KOMMENTARER TIL MANDAT FOR DE REGIONALE KOMITEER FOR MEDISINSK FORSKNINGSETIKK

Kommentarer til punkt 2:

Uttrykket «alminnelig forskningsetisk vurdering» sikter til den oppfatning at forskningsetiske prinsipper og vurderinger er underordnet/skal ta hensyn til den vanlige, klinisk-medisinske (pasientorienterte) medisinske etikk (jf. Helsinkideklarasjonen, Innledning). Den pasient-orienterte medisinske etikk henter sin slagkraft fra allmenmoralen, dvs. etiske normer og verdier med bred aksept i det samfunn medisinen og medisinsk forskning skal tjene. Forskningsetikken er med andre ord ikke en annen og «høyere» form for moral enn allmenmoralen. Dette innebærer også at forskningsetikken skal kunne ta hensyn til det gitte samfunns spesielle moralske og kulturelle tradisjoner.

Eksempler på vanlige forskningsetiske prinsipper er kravet om frivillig informert samtykke fra forsøkspersoner, at skillet mellom terapeutisk og ikke-terapeutisk forskning er relevant, at mulig risiko og ubehag for forsøkspersoner skal avveies mot den medisinske betydning av forsøksprosjektet for forsøkspersonen selv og/eller andre.

Kommentarer til punkt 3:

Biomedisinsk forskning forstås i denne sammenheng noe videre enn hva tradisjonen har vært. Det kan omfatte forskning som anvender psykologisk, samfunnsvitenskapelig og bioteknologisk metodikk. Kriteriene for at slike forskningsprosjekter skal være framleggelsespliktige, er at de omhandler menneskers fysiske eller mentale helse og anvender terapeutiske eller ikke-terapeutiske metoder på personer.

Avgivelse av lik til forskning bygger på den praksis som i dag følges i Norge med hensyn til presumert samtykke. Det understrekes at avgivelse ikke må finne sted dersom det er grunn til å anta at avgivelse vil være i strid med avdødes eller foreldres livssyn, eller forbud mot avgivelse nedlegges av nærmeste pårørende.

Bruk av fostre eller fostervev krever skriftlig samtykke fra kvinnen. Fostermateriale kan bare benyttes dersom det ikke finnes andre likeverdige metoder. Bruk av fostervev i forskning forutsetter godkjenning fra Helsedepartementet, jf. transplantasjonsloven kapittel II A.

Kommentarer til punkt 5:

Alle opplysninger som ligger til grunn for komiteens sluttvurdering bør være tilgjengelig for søker, jf. også forvaltningslovens bestemmelser om partsinnsyn §§ 18-20.

Når en prosjektsøknad er ferdigbehandlet av den forskningsetiske komiteen, skal tilbakemelding gis direkte til søkeren.

Kommentarer til punkt 6:

Når komiteen behandler prosjekter som utføres ved institusjoner som ikke er representert i komiteen, kan en representant for institusjonen innkalles for å uttale seg for komiteen.

VEDLEGG 3, Innsyn



DET KONGELIGE KUNNSKAPSDEPARTEMENT

Erik Hviding
Hasselhaugveien 31
0851 OSLO

Deres ref

Vår ref
200600263-/NA

Dato
09.01.2006

Søknad om innsyn i arkivene til de regionale komiteer for medisinsk forskningsetikk, REK Øst og REK Sør.

Vi viser til brev av 02.01.06.

Departementet oppfatter Deres brev som en søknad om tillatelse til å få tilgang til opplysninger til bruk for forskning etter forvaltningslovens § 13 d, der det heter: "Når det finnes rimelig og ikke medfører uforholdsmessig ulempe for andre interesser, kan departementet bestemme at et forvaltningsorgan kan eller skal gi opplysninger til bruk for forskning, og at dette skal skje uten hinder av organets taushetsplikt etter § 13." I forskrift 1977-12-16 nr. 09 om delegering av myndighet er det bestemt at myndighet etter forvaltningslovens § 13 d første ledd utøves av det enkelte fagdepartement.

Bakgrunnen for søknaden er en planlagt masteroppgave i forskningsetikk på Teologisk fakultet, med tema "bruk av placebo som komparator i klinisk utprøving av legemidler".

De søker om innsyn i REK Øst og Sør sine arkiver for 2004 og 2005. Hele årgangen ønskes gjennomgått, systematisert og komprimert. For å kunne kvalitetssikre data underveis er det ønskelig å ta kopi av søknadsskjema på alle studier som bruker placebo. Et mindre utvalg studier vil få en grundigere gjennomgang hvor det er ønskelig med tilgang til alt materiale for studien (spesielt protokoll og korrespondanse).

Vi går ut fra at det ikke kan utelukkes at det i dette materialet vil kunne finnes seg opplysninger som kan være taushetsbelagte etter forvaltningsloven. Så vidt vi kan se, dreier det seg ikke om følsomme opplysninger, for eksempel om pasienter.

Postadresse
Postboks 8119 Dep
0032 Oslo

Kontoradresse
Akersg. 44

Telefon 22 24 90 90*
postmottak@kd.dep.no
Internett kd.dep.no
Org no. 872 417 842

Forskningsavdelingen
Telefon 22 24 74 61
Telefaks 22 24 95 51


Saksbehandler
Nils Åstrup
22247472

På denne bakgrunn samtykker departementet i at REK Øst og REK Sør gir ut opplysninger til bruk i arbeidet med Deres masteroppgave i forskningsetikk på Teologisk fakultet, på følgende vilkår:


- Taushetsplikten etter forvaltningslovens § 13 e må overholdes.
- Kopier som tas ut av REKenes lokaler må oppbevares forsvarlig. Etter at forskningsarbeidet er avsluttet, må kopiene returneres til angjeldende REK.
- Registrering og bearbeiding av opplysninger må foretas av søker.
- Eventuelle persondata må anonymiseres.

Departementet gjør oppmerksom på at opplysningene bare kan brukes slik det er nødvendig for forskningsarbeidet og i samsvar med de vilkår som er satt, jf. ellers forvaltningslovens § 13a, 13c og 13e. Brudd på taushetsplikten eller på vilkårene straffes etter straffelovens § 121.

Med hilsen



Geir Arnulf (e.f.)
avdelingsdirektør



Nils Astrup
seniorrådgiver

Kopi:

Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Øst-Norge, Postboks 1130 Blindern,
0318 Oslo

Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Sør-Norge, Postboks 1130 Blindern,
0318 Oslo

VEDLEGG 4, Katalogisering

Rød farge: utgår etter kriterier på side 40

Grønn farge: gransket etter kriterier på side 40-41

VEDLEGG 4, Katalogisering

REK nr	Studiebeskrivelse	Fase	utgår	gransket	Kandidat type	Komparator	Andel placebo	Lengde	Wash-out	Pasient- antall	Sponsor
			Legemiddel	Indikasjon							
1.2005.0134	En sammenliknende studie med paliperidon palmitat og Risperdal Consta hos pasienter med schizofreni. Protokollidentifikasjon: R092670-PSY-3002				utgår		placebo brukes bare for å opprettholde blinding				Jansen-Cilag
1.2005.0263	Effekt av tesaglitazar versus placebo hos pasienter med type 2 diabetes. GALLANT 22	3	tesaglitazar	type 2 diabetes		placebo	1 av 3	24 uker	6 uker	555	AstraZeneca
1.2005.0270	En randomisert, dobbelblind, placebokontrollert, multisenter, parallell gruppe studie som bekrefter effekt og sikkerhet av aktivert rekombinant faktor VII (NovoSeven®/Niastase®) ved akutt hjerneblødning. Protokoll F71CH-1641.	3	aktivert rekombinant faktor VII (NovoSeven®/Niastase®)	akutt hjerneblødning	akutt	placebo	1 av 3	1 dosering, følges i 90 dager	nei	474	NovoNordisk
1.2005.0333	En randomisert, dobbelt-blind, placebo-kontrollert studie for å evaluere effekt og sikkerhet av GW685698X 100ug neseppray ved vasomotorisk/idiopatisk rhinitt. Protokollnr. FFR30007	3	GW685698 (kortikosteroid)	vasomotorisk / idiopatisk rhinitt		placebo	1 av 2	4 uker	nei	350	GlaxoSmith Kline
1.2005.0453	En dobbeltblind, randomisert, parallell, placebo-kontrollert, internasjonal multisenterstudie for å vurdere kolesterolsenkende effekt, sikkerhet og toleranse til MK-0524A hos pasienter med primær hyperkolesterolemi og kombinerte hyperlipidemier.	3	MK-0524A	primær hyperkolesterolemi og kombinerte hyperlipidemier		placebo, ER niacin	Med 1200 pasienter til analyse fordelt på 600 MK-0524A, 400 ER niacin og 200 placebo. 1 av 6 får da placebo	28 uker	nei	1620	MSD

REK nr	Studiebeskrivelse	Fase	Legemiddel	Indikasjon	Kandidat type	Komparator	Andel placebo	Lengde	Wash-out	Pasient- antall	Sponsor
1.2005.0472	En randomisert, dobbelt-blind, placebo-kontrollert studie for å evaluere effekt og sikkerhet av GW685698X 100ug neseppray ved vasomotorisk/idiopatisk rhinitt. Protokollnr: FFR30006	3	GW685698 (kortikosteroid)	vasomotorisk / idiopatisk rhinitt		placebo	1 av 2	4 uker	nei	350	GlaxoSmith Kline
1.2005.0491	En randomisert, dobbeltblind, placebo kontrollert studie for å evaluere sikkerhet, tolerabilitet og effekt av L-001037536 (Cathepsin-K hemmer) i behandlingen av postmenopausale kvinner med osteoporose.	2	L-001037536 (Cathepsin-K hemmer)	postmeno-pausale kvinner med osteoporose.	lang tid	placebo	1 av 5	12 måneder + 12 måneder	nei	375	MSD
1.2005.0640	En randomisert, dobbeltblind, parallellgruppestudie for å bestemme effekt av MRA gitt alene sammenlignet med metotreksat gitt alene, hos pasienter med aktiv leddgikt som ikke har blitt behandlet med metotreksat i løpet av de 6 siste månedene før randomisering. WA17824. WA17824 RG.	3	WA17824 (MRA, myeloma reseptor antibody)	aktiv leddgikt	oppsett kommen-teres pga dobbel-dummy IV	dobbeldummy placebo infusjon (MRA) mot dobbeldummy metotreksat	1 av 2 i norsk del av studien	24 uker	nei	650	Roche
1.2005.0675	Levetiracetam sammenlignet med valproat hos pasienter over 65 år med nylig diagnostisert epilepsi	2	Levetiracetam	epilepsi	utgår	valproat	placebo brukes ikke (søket fanget kommentaren)	1 år		200	UCB
1.2005.0723	Lokalbedøvelse i sårhulen etter brystrekonstruksjoner.	ikke angitt, trolig 4	marcain	lokalbedøvelse	klassisk utprøving ved smerte	placebo	1 av 2	post operativ	nei	40	Ullevål sykehus

1.2005.0763	En multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebo kontrollert studie for å evaluere sikkerhet og effekt av tillegg av MK-0431 hos pasienter med type 2 diabetes, hvor behandling med glimepirid alene eller i kombinasjon med metformin ikke gir tilfredsstillende glykemisk kontroll.	3	MK-0431	type 2 diabetes	tilleggs-behandling, rescue terapi	placebo mot MK-0431 når glimeperid / metformin ikke når målet	1 av 2	24+30 uker	nei	360	MSD
1.2005.0791	En multisenter, dobbelt-blind, dobbel-dummy, randomisert, placebo/aktiv-kontrollert, parallellgruppe-, fase III-studie, for å evaluere effekt og sikkerhet ved bruk av GW406381 1 mg, 5mg, 10 mg, 25 mg og 50 mg én gang daglig hos pasienter med slitasjegikt i kneet over en 12-ukers behandlingsperiode	3	GW406381	slitasjegikt i kne	wash out reduserende prinsipp (5 x t 1/2)	placebo / celecoxib	1 av 7	84 dager	inntil 2 uker (5 x t 1/2)	1113	GlaxoSmith Kline
1.2005.0799	Undersøkelse av en mekanisk bøyles evne til å lindre hodepine sammenlignet med en placebobøyle av samme karakter men uten antatt effekt.		akupressur-bøyle	hodepine	utgår						Lindra AS
1.2005.0879	En randomisert, parallell gruppe, placebokontrollert, dobbel-blind studie for å evaluere sikkerhet og toleranse av SB-681323 7,5 mg daglig i 28 dager, og påvirkningen av serumnivået av C-reaktivt protein (CRP) hos pasienter med leddgikt.	2	SB-681323 (cytokin-hemmer)	leddgikt	fase 2, kort varighet	placebo	1 av 2	28 dager	nei	82	GlaxoSmith Kline

1.2005.0916	Effekt av CRx-150 pluss sykdomsmodifiserende legemidler sammenlignet med placebo pluss sykdomsmodifiserende legemidler på betennelsesstoffer i blodet hos pasienter med leddgikt (Protokoll CRx-150-002)	2	CRx-150 (amoxapine og dipyridamol)	leddgikt	fase 2, kort varighet	placebo	1 av 3	6 uker	nei	72	CombinatoRx
1.2005.1028	En 24 ukers dobbeltblind, randomisert, placebo-kontrollert, multisenter studie for å vurdere sikkerhet og effekt til MK-677 i behandling av sarkopeni hos pasienter som nylig har gjennomgått operasjon for hoftebrudd.	2	MK-677 (ibutamoren mesylate)	sarkopeni (tap av muskel-masse) ved nylig gjennomgått operasjon for hoftebrudd.	ingen eksisterende behandling	placebo	1 av 2	24 uker	nei	320	MSD
1.2005.1086	En randomisert, dobbeltblind, placebo-kontrollert studie - for å se på virkningen av Tamsulosin OCAS 0,4 mg daglig for nattlig vannlatning, - sammenlignet med placebo, for pasienter med urinveisforstyrrelser forårsaket av godartet prostataforstørrelse.	3	Tamsulosin OCAS	godartet prostataforstørrelse	markedsførings-studie	placebo	1 av 3	12 uker	2 uker	1000	Astellas / Yamanuchi
1.2005.1089	ADAGIO-Lipids Study: A randomized, double-blind, two-arms placebo-controlled, parallel-group, multicenter study of rimonabant 20 mg once daily in the treatment of atherogenic dyslipidemia in abdominally obese patients.	3	rimonabant	atherogenic dyslipidemia in abdominally obese patients	livstilsråd	placebo	1 av 2	12 mnd	nei	740	Sanofi-Aventis

1.2005.1111	En fase III, 12-ukers, multisenter, dobbel-blind, randomisert, placebo- og aktiv kontrollert, parallell gruppe studie for å undersøke effekten og sikkerheten av GW406381 5 mg, 10 mg, 25 mg, og 50 mg gitt en gang daglig hos voksne med leddgikt.	3	GW406381	leddgikt (smerte)	rescue medication, aktiv kontroll	placebo og celecoxib	1 av 6	12 uker	inntil 2 uker	2208	GlaxoSmith Kline
1.2005.1151	En 12-ukers randomisert, Dobbel-Blind, Placebo-Kontrollert, Parallell Gruppe Dose respons Studie for å vurdere effekten, Sikkerheten og Toleransen så vel som den Farmakokinetiske Profilen til 100 mg gitt En gang daglig og 25 mg og 50 mg gitt to ganger daglig av Oral Solabegron (GW427353) vs Placebo og Tolterodintartrate depotkapsler, som en aktiv behandlingsarm, hos kvinner med overaktiv blære	2	Solabegron (GW427353)	overaktiv blære	Helsinki 1996, men vedlegg bekrefter at 2000 følges. Både placebo og aktiv komparator	placebo, tolteridone	1 av 5	12 uker	1-2 uker	400	GlaxoSmith Kline
1.2005.1195	En dobbel-blind, randomisert, placebo-kontrollert, parallell-gruppe studie for å vurdere effekt, sikkerhet, toleranse, farmakokinetikk og farmakodynamikk til SB-497115-GR, en trombopoietin reseptor agonist, gitt oralt i doser på 30, 50 og 75 mg en gang daglig i 6 uker til voksne kvinner og menn med refraktær, kronisk immunologisk trombocytopeni purpura (ITP). EudraCT-nummer: 2004-000367-98	2	SB-497115-GR	refraktær, kronisk immunologisk trombocytopeni purpura (ITP)		placebo	del A: 1 av 4, del B 1 av 3	6 uker	nei	524	GlaxoSmith Kline

1.2005.1238	Postoperativ kvalme og smerte hos barn i aldersgruppen 3 til 12 år etter gjennomgått adenotonsillectomi og tonsillectomi.	4	dexametasone	Postoperativ kvalme og smerte hos barn	barn	placebo	trolig 1 av 2, fremgår ikke tydelig av søknaden	1 dosering, følges i 3 dager	nei	250	Helse Øst RHF
1.2005.1253	En multisenter, randomisert, parallel gruppe, dobbelt blind, placebo kontrollert, sikkerhetskontrollør-blindet studie for å evaluere sikkerhet og effektivitet av Org25969 på pasienter med hjertelidelser.	3	Org25969	hjertelidelse NYHA klasse II og III (anestesi)		placebo	1 av 3	1 dosering	nei	120	Organon
1.2005.1381	Analgetisk/anxiolytisk effekt av pregabalin	4	pregabalin	angst og smertestillende effekt ved operasjoner		placebo	1 av 2	1 dosering	nei	50	Asker og Bærum HF
1.2005.1384	En sammenliknende studie med to forskjellige doser topiramet og placebo brukt forebyggende mot migrene hos barn fra 12 til 17 år. Studiekode: TOPMAT-MIG-3006	3	topiramet	forebyggende mot migrene		placebo	1 av 3	16 uker	nei	102	Jansen-Cilag
1.2005.1488	En randomisert, placebo kontrollert dobbelt-blind studie med tre parallelle grupper for å undersøke effekten av Deprevent ved mild til moderat nedstemhet og søvnproblemer		Deprevent	nedstemhet og søvnproblemer	kost-tilskudd					60	Med-Eq AS
1.2005.1510	Effekt og sikkerhet av Lentinex® som immunstimulans hos friske eldre personer. En krysset, placebo-kontrollert studie	2	Lentinex® (soppekstrakt)	immun-stimulans	kost-tilskudd					40	Medi-Mush AS

1.2005.1540	Esomeprazol IV (80 mg bolus-infusjon gitt i løpet av 30 minutter etterfulgt av en kontinuerlig infusjon på 8 mg/time) gitt i 3 dager for å undersøke forbyggelse av re-blødning hos pasienter som har gjennomgått en vellykket primær gastroskopisk hemostase av et blødende magesår. En randomisert, placebo-kontrollert, dobbel-blind, parallell, prospektiv, internasjonal multi-senter studie. Studiekode D961DC00001	3	Esomeprazol IV	forbyggelse av re-blødning hos pasienter som har gjennomgått en vellykket primær gastroskopisk hemostase av et blødende magesår	markedsføringstudie	placebo	1 av 2	3 + 27 dager	nei	800	AstraZeneca
1.2005.1542	En Placebokontrollert, dobbelblind, randomisert, parallellgruppe studie av effekt og sikkerhet til daxopetin ved samtidig behandling med fosfodiesterase type 5-hemmere til menn med Erektile Dysfunksjon og Prematur Ejakulasjon.	3	daxopetin (SSRI)	prematur ejakulasjon		placebo og PDE5 hemmer	1 av 3	12 uker	nei	720	Jansen-Cilag
1.2005.1577	NOS103325: En multisenter, to-delt, randomisert, dobbel-blind, placebo-kontrollert, parallell-gruppe –studie, for å evaluere effekt, toleranse og farmakokinetikk ved forebyggende behandling av migrene med GW274150 dosert opp til 120 mg daglig i 12 uker.	2	GW274150 (iNOS hemmer)	forebyggende mot migrene	får beholde vanlig medikasjon, første på pas, få eksponert for placebo	placebo	1 av 3 i del 1	12 uker	nei	375	GlaxoSmith Kline
1.2005.1587	Mesalazine ved mild og moderat Crohn's sykdom. (Study abbreviation: CALMinCD - CALprotectinMesalazine in Crohn Disease)				utgår		placebo brukes ikke (søket fanget kommentaren)				

1.2005.1603	VAS489 / Diovan? + Simvastatin Protokollnummer CVAS489A2403, datert 23. Mai 2005 En 12-ukers, randomisert, dobbelblind, parallellgruppe, multisenter studie for å evaluere effekten av kombinasjonen valsartan/simvastatin 160/20 mg opptittrert til 320/20 mg versus 160/40 mg opptittrert til 320/40mg hos pasienter med både essensiell hypertensjon og hyperkolesterolemi.	3	valsartan og simvastatin	essensiell hypertensjon og hyperkolesterolemi	utgår	kun placebo wash-out	ingen	12 uker	2 uker	796	Novartis
1.2005.1799	Detrusitol SR som tilleggsbehandling til alfablokker hos menn med symptomer på overaktiv blære. (A6121127)	4	tolterodin	menn med symptomer på overaktiv blære	darifenacin + placebo	placebo + alfablokker	1 av 2	12 uker	nei	608	Pfizer
1.2005.1819	Fludarabine added to induction treatment in untreated multiple myeloma patients. A randomised, placebo controlled double blind phase II trial. NMSG # 13/03 (Norsk: Tillegg av fludarabin ved induksjonsbehandling hos pasienter med ubehandlet myelomatose. En randomisert , kontrollert dobbelt blindet studie).	2	Fludarabine	induksjonsbehandling hos pasienter med ubehandlet myelomatose		placebo, alle får cytostatika	1 av 2	fremgår ikke tydelig i søknad	nei	80	Schering Nordiska AB
1.2005.2113	En europeisk undersøkelse for å se på hvordan type 2-diabetikere behandles og hvor godt kontrollert de er.				utgår		placebo brukes ikke (søket fanget kommentaren)				GlaxoSmith Kline

1.2005.2202	Effekt av enkeltdoser av PF-00592379 ved erektil dysfunksjon. A7771002.	2	PF-00592379	erektil dysfunksjon	greitt oppsett med aktiv kontroll	placebo, sildenafil	1 av 4 per serie, alle får placebo en gang	4 ganger	nei	32	Pfizer
1.2005.2265	En 12-ukers, randomisert, dobbelt blindet, parallellgruppe-, multisenterstudie for å evaluere tolerabilitet og kliniske fordeler med Ropinirol 'extended release' (XR) tabletter sammenlignet med Ropinirol 'immediate release' (IR) tabletter hos pasienter med restless legs syndrom (RLS)				utgår		placebo brukes bare for å opprettholde blinding				GlaxoSmith Kline
1.2005.2385	Concerta i behandling av voksne med ADHD- åpen oppfølgingsstudie				utgår		placebo brukes ikke (søket fanget kommentaren)				Jansen-Cilag
1.2005.2402	RECORD 1 studien/11354- En kontrollert, dobbeltblind, randomisert studie - 10 mg BAY 59-7939 i tablettform dosert én gang daglig - på forebygging av blodpropp hos pasienter som har gjennomgått total hofteprotese	3	BAY 59-7939	forebygging av blodpropp	utgår		placebo brukes bare for å opprettholde blinding			4200	Bayer
1.2005.2403	RECORD II studien/11357- En kontrollert, dobbeltblind, randomisert studie - 10 mg BAY 59-7939 i tablettform dosert én gang daglig - på forebygging av blodpropp hos pasienter som har gjennomgått total hofteprotese	3	BAY 59-7939	forebygging av blodpropp	utgår		placebo brukes bare for å opprettholde blinding			2500	Bayer

1.2005.2413	RECORD 3 studien/11356 - En kontrollert, dobbeltblind, randomisert studie - 10 mg BAY 59-7939 i tablettform dosert én gang daglig - på forebygging av blodpropp hos pasienter som har gjennomgått total kneprotese	3	BAY 59-7939	forebygging av blodpropp	utgår		placebo brukes bare for å opprettholde blinding			2300	Bayer
1.2005.2491	En multisenter, randomisert, dobbeltblindet, aktiv-kontrollert studie som sammenligner REMICADE® (infliximab), REMICADE i kombinasjon med Azathioprin og Azathioprin i behandlingen av pasienter med aktiv Crohns sykdom som ikke tidligere har fått immunmodulerende eller biologisk behandling (Study of Biologic and Immunomodulator Naive Patients in Crohn's Disease: SONIC)	3	REMICADE® (infliximab)	Crohns sykdom	kompleks, men OK oppsett	placebo + azatioprin, placebo + infliximab, infliximab + azatioprin	placebo bruk ved tilleggsbehandling	30 uker	nei	500	Centocor
1.2005.2663	En fase III, randomisert, dobbelt-blindet randomisert studie på effekt og sikkerhet av peroral dabigatran etexilate (150 mg x 2) sammenliknet med warfarin (INR 2,0-3,0) ved behandling av akutt symptomatisk venøs blodpropp i 6 måneder etter forbigående behandling (5-10 dager) med et parenteralt antikoagulantium. Akronym RE-COVER.	3	dabigatran etexilate	akutt symptomatisk venøs blodpropp	kompleks, men OK oppsett	warfarin + placebo, warfarin + dabigatran	dobbel dummy	6 måneder	nei	2550	Boeringer Ingelheim

2.2005.0023	Effekten av Hypocol på lipider hos personer med mild hyperkolesterolemi og lett forhøyet blodglukose-nivå				kost tilskudd, dobbel registrering 1.1155					40	Pharmalogica
2.2005.0051	Smertelindrende effekt av AZD4282 ved posttraumatisk nevralgi.	2	AZD4282	kronisk neuropatisk smerte	rescue medication	placebo	alle, cross-over	21 dager + 21 dager	3 uker, men rescue medication tillates	60	AstraZeneca
2.2005.0079	Smertelindrende effekt av AZD4282 ved postherpetisk nevralgi.	2	AZD4282	postherpetisk nevralgi	rescue medication	placebo	alle, cross-over	21 dager + 21 dager	3 uker, men rescue medication tillates	60	AstraZeneca
2.2005.0127	Oxkarbazepins effekt i behandling av agitasjon og aggresjon ved demens (OBAD)	3	Oxkarbazepin	agitasjon og aggresjon ved demens (OBAD)	eldre pasienter, dobbel registrering 2.1166	placebo, Haldol som rescue medication	1 av 2	8 uker	nei	96	Helse Øst RHF
2.2005.0433	En studie for å undersøke effekten av AZD7009 gitt intravenøst til pasienter for å konvertere atrieflimmer.	2	AZD7009	atrieflimmer		placebo	2 av 5	1 dosering	nei	160	AstraZeneca
2.2005.0507	Effekt, sikkerhet og toleranse av ezetimib gitt sammen med simvastatin til behandling av barn og unge med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (Protokoll nr. P02579 - EudraCT nr. 2004-002627-40)		ezetrol	barn og unge med heterozygot familiær hyperkolesterolemi	barn og unge	placebo + simvastatin mot ezetrol og simvastatin	1 av 2	6 uker + 27 uker + åpen fase	5 uker	210	Schering-Plough
2.2005.0543	En multisenter, randomisert, dobbelt-blind, "factorial" studie ; administrering av MK-0431 sammen med metformin hos pasienter med type 2 diabetes som har utilfredsstillende regulert blodsukker.	3	MK-0431	type 2 diabetes som har utilfredsstillende regulert blodsukker.	placebo effekt pga hyppig kontroll, aktiv kontroll i del B	placebo, MK-0431, metformin	1 av 6 i del A	primært 24 uker placebo	nei	900	MSD

2.2005.0720	Ekstern, ultrasonisk stimulering ved overaktiv urinblære				medical device, utgår		placebo brukes ikke (søket fanget kommentaren)			10	Meditron
2.2005.0773	Randomisert, dobbel blind sammenligning av effekt og sikkerhet av to doser (75 mg og 150 mg) av liarozole samt placebo ved behandling av iktyose (fiskehud.)	3	liarozole	iktyose (fiskehud.)		placebo	1 av 7 (3:3:1)	12 uker	4 uker uten behandling	98	Barrier Therapeutics
2.2005.0774	Sammenligning av to doser av pitavastatin med to doser av simvastatin hos pasienter med primær hyperkolesterolemi eller kombinert dyslipidemi.	3	pitavastatin	primær hyperkolesterolemi eller kombinert dyslipidemi.	utgår	dobbel-dummy	placebo brukes bare for å opprettholde blinding			800	Kowa Research Europe
2.2005.0779	Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, two-arm parallel group trial of rimonabant 20 mg-od, for inhibition of atherosclerosis progression assessed by carotid artery intima-media thickness (CIMT), in overweight patients with additional risk factors.	3	rimonabant	utvikling av aterosklerose i halspulsåren	lang tid 2 år	placebo	1 av 2	24 måneder	nei	600	Sanofi-Aventis
2.2005.0871	Åpen, randomisert studie av effekt og sikkerhet av infliximab sammenlignet med metotreksat i behandling av moderat til alvorlig psoriasis				utgår		placebo brukes ikke (søket fanget kommentaren)			800	Schering-Plough
2.2005.0942	"Effekten av tesaglitazar versus metformin eller metformin i kombinasjon med fenofibrat hos pasienter med type 2 diabetes med lavt HDL-kolesterol." GALLANT 14				utgår				placebo run i 6 uker sammen med singel blind rosuvastatin	1000	AstraZeneca

2.2005.1003	Legemiddelindusert økning av pasienters samarbeidsevne i odontologiske behandlingssituasjoner.				utgår		placebo brukes ikke (søket fanget kommentaren)				Det odontologiske fakultet
2.2005.1087	Restitusjon etter muskelarbeid med stor kraftutvikling				utgår		placebo brukes ikke (søket fanget kommentaren)				Pfizer
2.2005.1155	Effekten av Hypocol på lipider hos personer med mild hyperkolesterolemi og lett forhøyet blodglukose-nivå				kosttilskudd dobbel-registrering 2.0023						Pharmalogica
2.2005.1161	Hemodynamiske målinger hos kvinner som gjennomgår keisersnitt i spinalbedøvelse	4	phenylefrin	hemodyna-miske målinger ved keisersnitt		placebo	1:1:1:1	1	NA	80	Rikshospitalet
2.2005.1166	Oxkarbazepins effekt i behandling av agitasjon og aggresjon ved demens (OBAD)	3	agitasjon og aggresjon		eldre demente pasienter, samtykke komp. redusert	placebo, se 2.0127, risiko for slag ved aktuell aktiv komparator	1 av 2	8 uker	nei	96	Sykehuset Innlandet HF
2.2005.1226	En randomisert, dobbelt blindet, placebokontrollert, multisenter, fase III studie for å evaluere effekt og sikkerhet av alvimopan 0.5mg én gang daglig og 0.5mg to ganger daglig i 12 uker for behandling av opioid indusert tarmdysfunksjon hos pasienter som bruker opioider for vedvarende, ikke-kreftrelaterte smerter.	3	alvimopan	opioid indusert tarm-dysfunksjon (forstoppelse)	ingen alternativ behandling utover avførings-midler	placebo	1 av 3	12 uker	nei	480	GlaxoSmith Kline
2.2005.1315	"Sikkerhet og tolerabilitet etter bruk av tesaglitazar - en 2-årig oppfølgingsstudie". G-PLUS				utgår		placebo brukes ikke (søket fanget kommentaren)				AstraZeneca

2.2005.1316	Effekten av omega-3-fettsyrer, antioksidanter og vanntrening på revmatoid artrittpasienter. En randomisert-kontrollert-studie.				kosttilskudd, utgår		placebo brukes ikke (søket fanget kommentaren)				Bio Natura, UiO og "annen offentlig myndighet"
2.2005.1394	En placebo-kontrollert, dobbeltblind, parallel-arm studie som skal vurdere effekten av dronedarone 400 mg to ganger daglig for å forebygge sykehusinnleggelse av kardiovaskulær sykdom eller død hos pasienter med atrieflimmer/-flutter (forkammerflimmer/-flutter) (studienavn ATHENA).	3	dronedarone	atrieflimmer/-flutter (forkammerflimmer/-flutter)	lang varighet	placebo	1 av 2	12-24 måneder	nei	3700	Sanofi-Aventis
2.2005.1667	En multiserer, randomisert, dobbeltblind, dobbel dummy, parallell gruppe placebokontrollert studie for å vurdere farmakodynamikk og farmakokinetikk, effekt og sikkerhet av forskjellige doser med SB424323 (250mg, 375mg og 500mg) Odiparcil gitt to ganger daglig i 16 uker på toppen av 325 mg acetylsalisylsyre daglig sammenlignet med placebo, hos kvinner og menn med hjerteflimmer og med lav risiko for slag.	2	SB424323 Odiparcil	hjerteflimmer og med lav risiko for slag (nytt antitrombotisk prinsipp)		placebo	1 av 4	16 uker	nei	640	GlaxoSmith Kline
2.2005.1705	Valeriana mot søvnløshet - et Internettbasert randomisert forsøk på fjernsyn.	NA	Valeriana	søvnløshet	morsomt internettoppsett	placebo-bruk OK	1 av 2	14 dager	nei	450	Nasjonalt kunnskaps-senter for helsetjenesten

2.2005.1761	Fase I studie for å undersøke sikkerheten, toleransen, omsetningen og virkningen til PF-00547659 gitt intravenøst, som enten en enkelt dose eller gitt flere ganger, ved behandling av aktiv ulcerøs kolitt. EudraCT-nummer: 2005-001640-23	1	PF-00547659	ulcerøs kolitt	fase 1	placebo	del A: 1 av 5, del B 1 av 4	12-16 uker	nei	75	Pfizer
2.2005.1914	Effekt, sikkerhet og toleranse av coleseveleam gitt til barn og unge med heterozygot familiær hyperkolesterolemi som enten står på stabil dose med statin eller som er ubehandlet.	4	coleseveleam	barn og unge med heterozygot familiær hyperkolesterolemi		placebo	1 av 3	8 uker, deretter ublidet	4 uker uten behandling	200	Sankyo Pharma Development
2.2005.2037	En studie av den biologiske effekten til piboserod, en spesifikk 5-HT4 antagonist, ved behandling av pasienter med kronisk hjertesvikt.	2	piboserod	kronisk hjertesvikt		placebo	1 av 2	26 uker	nei	156	Bio-Medisinsk Innovasjon AS
2.2005.2215	En randomisert, kontrollert, dobbeltblind, parallellgruppestudie for å sammenligne effekt og sikkerhet av rituximab (MabThera®) i kombinasjon med metotreksat mot metotreksat alene, hos pasienter med aktiv leddgikt som ikke tidligere har fått metotreksat.	2	rituximab (MabThera®)	leddgikt	gullstandard tilbys alle, rituximab til 2 av 3	placebo	1 av 3, alle får metotrexat	Inntil 3 år	nei	852	Roche

2.2005.2276	Fase II/III Randomisert, dobbel-blind, Placebo-kontrollert, multisenterstudie med studiemedisinen Visilizumab (Nuvion ®; HuM291) , på pasienter med alvorlig grad av Ulcerøs Kolitt som har motstandsdyktighet på intravenøs behandling med steroider. Protokoll Nummer. 291 - 415, 19 September 2005.	3	Visilizumab	Ulcerøs kolitt		placebo	1 av 3	2 dager	nei	150	Protein Design Labs Inc
2.2005.2277	En Randomisert, dobbel-blind Multisenter studie på Visilizumab versus Placebo på pasienter med ulcerøs kolitt som er motstandsdyktig for steroider gitt intravenøst, men har respondert på Visilizumab i tidligere studie. Oppfølgingsstudie protokoll nummer. 291-417, 19 September 2005	3	Visilizumab	Ulcerøs kolitt		placebo, standard behandling kan gis i tillegg	1 av 2	inntil 3 år	nei	80	Protein Design Labs Inc
2.2005.2523	Randomisert studie hos pasienter med overaktiv blære for å etablere dosering og sikkerhet av beta-3 agonisten YM178 og sammenligne den med tolterodin og placebo.	2	YM178 (beta-3 agonist)	overaktiv blære		placebo, tolteridone	1 av 10/11, uklart formulert	12 uker	2 uker singel blind	1070	Astellas Pharma Nordic
2.2005.2533	Prospektiv helseundersøkelse av pasienter i legemiddelassistert rehabilitering (LAR)				utgår		placebo brukes ikke (søket fanget kommentaren)				Institutt for psykiatri

2.2005.2564	En multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, "Factorial"-design studie for å vurdere effekt og sikkerhet av lipidforandringene ved bruk av MK-0524B kombinasjonstablett hos pasienter med primær hyperkolesterolemi eller kombinert hyperlipidemi.	3	MK-0524B	primær hyperkolesterolemi eller kombinert hyperlipidemi		placebo	kun run-in	12 uker	4 uker (OK begrunnelse)	1400	MSD
2.2005.2582	SIMCOMBIN. Utprøving av tilleggsbehandling med Simvastatin til pasienter som skal ha behandling med interferon-beta-1a for multippel sklerose.	4	tillegg av simvastatin ed behandling med interferon-beta-1a	multippel sklerose		placebo	1 av 2	2-3 år	nei	380	Biogen Idec
2.2005.2626	Recycline studien. Minocycline som tillegg til rutinebehandling med interferon-beta-1a (Rebif ®) ved relapserende remitterende multippel sklerose	2	Minocycline som tillegg til rutine-behandling med interferon-beta-1a	multippel sklerose		placebo	1 av 2	2 år	nei		Serono Nordic

